ECOLE
NATIONALE
VETERINAIRE
TOULOUSE

ANNEE 2003 THESE : 2003 – TOU 3 – 4093

MORPHINE ET MORPHINIQUES DANS LA GESTION DE LA DOULEUR PERI-OPERATOIRE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

présentée et soutenue publiquement en 2003
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

Aurélie, Marie, Julie LECACHEUX
Née, le 1er juillet 1976 à CAEN (Calvados)

Directeur de thèse : M. le Docteur Patrick VERWAERDE

JURY

PRESIDENT :	
M. Christian VIRENQUE	Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE
ASSESSEUR :	
M. Patrick VERWAERDE	Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
M. Marc HENROTEAUX	Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
ET DE LA PÊCHE

Partie 1/2

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	**P. DESNOYERS**
Directeurs honoraires.....	: M.	**R. FLORIO**
	M.	**R. LAUTIE**
	M.	**J. FERNEY**
	M.	**G. VAN HAVERBEKE**
Professeurs honoraires.....	: M.	**A. BRIZARD**
	M.	**L. FALIU**
	M.	**C. LABIE**
	M.	**C. PAVAUX**
	M.	**F. LESCURE**
	M.	**A. RICO**
	M.	**A. CAZIEUX**
	Mme	**V. BURGAT**
	M.	**D. GRIESS**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **GUELFI Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS 1ère CLASSE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2e CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEUR ASSOCIE

M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*
M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise,** *Professeur d'Anglais*
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **JOUGLAR Jean-Yves,** *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES 1ère CLASSE

M. **ASIMUS Erik,** *Pathologie chirurgicale*
M. **BERGONIER Dominique,** *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane,** *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine,** *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine,** *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie,** *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain,** *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **BRET-BENNIS Lydie,** *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BRUGERE Hubert,** *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **CONCORDET Didier,** *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
Mlle **DIQUELOU Armelle,** *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DUCOS Alain,** *Zootechnie*
M. **DOSSIN Olivier,** *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique,** *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe,** *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole,** *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe,** *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe,** *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi,** *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier,** *Pathologie chirurgicale*
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique,** *Pathologie infectieuse*
Mme **PRIYMENKO Nathalie,** *Alimentation*
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle,** *Anatomie pathologique*
M. **SANS Pierre,** *Productions animales*
Mlle **TRUMEL Catherine,** *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VALARCHER Jean-François,** *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **VERWAERDE Patrick,** *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES 2e CLASSE

M. **BAILLY Jean-Denis,** *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine,** *Dermatologie*
Mlle **CAMUS Christelle,** *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia,** *Pathologie chirurgicale*
M. **FOUCRAS Gilles,** *Pathologie du Bétail*
M. **GUERIN Jean-Luc,** *Productions animales*
Mlle **HAY Magali,** *Zootechnie*
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*

MAITRES DE CONFERENCES 2e CLASSE

M. **GRANDJEAN Christophe,** *Gestion de la santé en élevage des ruminants*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle,** *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni,** *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **MONNEREAU Laurent,** *Anatomie, Embryologie*

REMERCIEMENTS :

A notre président de thèse :

M. Le professeur Virenque.

Professeur des universités
Praticien hospitalier
Anesthésie réanimation

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Qu'il veuille bien accepter l'expression de nos remerciements les plus respectueux.

A notre jury de thèse :

M. Verwaerde Patrick.

De l'école nationale vétérinaire de Toulouse
Anesthésie réanimation

En remerciement de son soutien et de ses précieux conseils.
Qu'il veuille bien accepter ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

M. Le professeur Henroteaux Marc.

De l'école nationale vétérinaire de Toulouse
Chef des cliniques. Médecine des Carnivores.
Professeur de gastro entérologie à Liège

Qui nous a fait l'honneur de faire partie de notre jury de thèse
Respectueux hommage.

A mes parents Jean et Sylviane qui m'ont toujours soutenue à tous points de vue: merci pour tout. Je vous aime.

A mon frère Thomas: on se ressemble, on s'entend bien, on se comprend si bien (à toi, à ton bonheur, que le meilleur te soit réservé).

A mes deux grands-mères Mamie Blue et Mamie Line ; mes mamies gâteau ! : vous avez mon respect et tout mon amour.

A mes papis François et Alexis :je ne vous oublie pas, vous êtes dans mon cœur.

A mes oncles et tantes : Catherine, Corinne, Françis, Marie Agnès, Maryvonne, Rémi et Richard. Qu'on soit toujours unis.

A mes cousins Pierre,Victor, Ricardo, Charlie: que vos vœux se réalisent.

A Jeanine : petite étoile, je te vois briller d'où je suis….

A Doudou et Maria : que dire ! tant de moments partagés, tant de fous rires, de discussions sans fins (non non pas que des ragots :les autres comprendront), de petits plats délicieux…. Merci de m'avoir aidée quand j'en avais besoin, d'être toujours là pour moi… Merci pour tout ce que vous êtes.La vie est plus légère quand vous êtes dans la vie !

A Prune : on se ressemble beaucoup. Merci pour notre amitié. On pourra toujours compter l'une sur l'autre.Et…. vive la Sicile !

A Caro, mon amie d'enfance : à notre longue amitié, à tout ce qu'on a partagé et à ce qu'on partagera.

A Reinald, mon ami d'enfance : que ça plane toujours pour toi (☺). Qu'on soit amis pour la vie…

A mes amis vétos « anciens » :Carole, Val, Eric, Météo et Benoit. A nos délires, à tout ce que vous représentez : à notre amitié.

A mes co promos :merci pour ce que vous m'apportez, pour tous ces moments passés et à venir. Anouck (et Jérome) ; Claire Van Out et Alexis, Claire le bigot, Claire biener, Julie,

Doudou, Gourgui,Sophie, Hugues, Minou, Fick, Popaul, Céline, Cochon, Charles, Julien (et Maya), Elsa, Marianne, Babar,Bubble (et fred), Coco, Sissou, Marion.

Aux autres de l'école : Julie R.et Céline D., Marty, JD, Anne Claire, Mylène, Ludo, Sarah, Bubble , Agnès et Sophie. Pour votre bonne humeur au quotidien, pour être vous !

A mes poulots: le nouveau brassac, Seb, Marine, Emilie. Bonne route !

A mes amis de Normandie et d'ailleurs : Audrey, Cédric (bienvenue à l'avance au petit Thomas en préparation) , Fred, Fred, Guillaume, Magguy, Michael, à toute la petite famille Potiez (un autre vite !!),Chri et Fafa ,Julie L.et Aurélien. Aux bons souvenirs et à ceux qui viendront….

A mes amis irlandais de cœur ou de naissance : Bettina, Elise ma petite pousse, Dermot, et Paul. Qu'on ne perde pas contact…. Cos' life is beautiful.

Aux amis de la famille : à tous les bons moments….. qu'il y en ait pleins d'autres !

Aux autres internes : Ano, Candice, Céline, Pétra, Stéph. Ensemble dans le même trip, on a appris à se découvrir. L'année a été plus légère à vos côtés.

A Jean- Marie et Jean- Pierre : merci de m'avoir aidée et de m'avoir donné ma vocation. Merci pour votre patience.
Au personnel de la clinique de Cherbourg : merci pour tout.

A Iara, Totus, Biscotte, Vicks : vous avez été source de ma vocation et avez accompagné mon enfance. Je vous garde un coin de mon cœur d'enfant.

A Michouc lapin : ma petite tête de caboche trop mignonne que j'adore malgré son fichu caractère.

(A l'homme de ma vie, que j'attends, pour que tu saches, un jour, que j'ai pensé à toi ici ☺)

SOMMAIRE DE LA THESE.

INTRODUCTION……page 13

I) La douleur animale : la connaître, la comprendre, la reconnaître:.page 14

I.1) La physiologie de la douleur chez les animaux domestiques……...page 14

I.1.1) Les différents types de douleur……...page 14
I.1.2) Définitions, généralités…… ...page 15
I.1.3) Les voies de l'information douloureuse…….....page 16
I.1.3.1) les voies afférentes primaires…….....page 18
I.1.3.2) Initiation du message douloureux……...page 19
I.1.3.3) Transmission des influx nociceptifs au niveau de la moelle épinière……...page 20
I.1.3.4) Les centres supérieurs…….……page 21
I.1.4) Rétrocontrôle de la transmission des influx nerveux nociceptifs...page 23
I.1.4.1) Le contrôle spinal ascendant……..……..…..page 23
I.1.4.2) Le contrôle descendant……..……..…..page 24
I.1.4.3) Le contrôle biochimique de la douleur par les opioïdes…….page 25

I.2) Les vétérinaires praticiens face à la douleur animale…….page 28

I.2.1) Pourquoi traiter la douleur : un devoir du vétérinaire praticien……page 28
I.2.2) Pourquoi l'analgésie n'est elle pas très répandue……page 29
I.2.3) Pratique de l'analgésie chez les vétérinaires : caractéristiques…...page 30

I.3) La douleur post-opératoire : ses mécanismes, ses désavantages, comment la reconnaître ?……..……..page 31

I.3.1) La douleur post-opératoire : conséquences……page 32
I.3.2) Les manifestations cliniques de la douleur et son évaluation……page 35
I.3.3) Origine de cette douleur post-opératoire……page 40

II) Présentation des morphiniques : généralités, pharmacologies commune et spéciale……..page 43

II.1) Historique ……..page 43

II.2) Effets des opiacés : éléments généraux de pharmacodynamie….. page 45

II.2.1) Généralités et nature pharmacologique des opiacés……..page 45
II.2.2) Les récepteurs aux opiacés et la séléctivité des morphiniques…..page 46
II.2.2.1) Les récepteurs opioïdes et leur action……..….page 46

II.2.2.2) Affinité des différents morphiniques pour les différents types de récepteurs……..page 48

II.2.3) Les effets analgésiques des morphiniques……page 49

II.3) Elements généraux de pharmacocinétique des morphiniques……...page 52

II.3.1) Absorption……..……page 52
II.3.2) Métabolisme et excrétion……..……page 52
II.3.3) Paramètres de cinétique……page 53

II.4) Les effets pharmacologiques des morphiniques autres que l'analgésie……page 54

II.4.1) Action sur l'iris……..page 54
II.4.2) Action sur la thermorégulation……..page 54
II.4.3) Action sur le système nerveux central……...page 55
II.4.4) Action antitussive……page 56
II.4.5) Action sur l'appareil respiratoire……...page 56
II.4.6) Action sur l'appareil cardio-vasculaire……..page 57
II.4.7) Action sur le système digestif……page 58
II.4.8) Action sur l'appareil urinaire……page 59
II.4.9) Action sur l'appareil locomoteur……...page 59
II.4.10) Tolérance et dépendance : effet stupéfiant……...page 59
II.4.11) Autres……..……..page 60

II.5) Elements de pharmacologie spéciale des morphiniques……page 61

II.5.1) Les agonistes opioïdes……...page 62
II.5.1.1) les morphiniques agonistes purs faibles……..…..page 62
II.5.1.2) Les morphiniques forts mu agonistes……page 66
II.5.2) Les agonistes partiels……page 81
II.5.3) Les agonistes-antagonistes……..…page 84
II.5.4) Les antimorphiniques……....page 86
II.5.4.1) La naloxone……..……..…page 89
II.5.4.2) La diprénorphine……..……..…page 89
II.5.4.3) Les autres antagonistes……..page 89

II.6) Législation concernant les opiacés……..……..page 91

II.6.1) Tableau de prescription et de délivrance des médicaments selon la législation……..…page 91
II.6.2) Comment un docteur vétérinaire peut-il se procurer des morphiniques ? …… ...…..page 92

III) Pratique de l'analgésie avec les morphiniques……...…page 97

III.1) Les avantages et les inconvénients des morphiniques……**page 97**

III.1.1) Indications et avantages de l'emploi des opiacés : ……page 97

III.1.2) Désavantages de l'emploi des opiacés :……...page 97
III.1.3) Contre indications……page 97
III.1.4) Interactions médicamenteuses……page 98
III.1.5) Intoxications……...…..page 99

III.2) Chirurgie et anticipation des douleurs iatrogènes……page 99

III.3) Mise en place du protocole analgésique……...page 101

III.3.1) Généralités sur le traitement de la douleur post opératoire : les traitements non pharmacologiques ……..……..page 101
III.3.2) Les principes d'une analgésie efficace……...page 102
III.3.3) Les différents opiacés et leur emploi en péri opératoire……page 105
III.3.3.1) Généralités……..page 105
III.3.3.2) Données bibliographiques concernant l'emploi pratique des différents morphiniques……page 106

III.4) La thérapie multimodale……...…page 108

III.4.1) Généralités……..page 108
III.4.2) Exemples de combinaisons analgésiques……...page 110

III.5) L'analgésie pré et per opératoire……..page 112

III.5.1) L'analgésie pré anesthésique……..page 112
III.5.1.1) Généralités……page 112
III.5.1.2) Cas particulier de la neuroleptanalgésie……page 113
III.5.1.3) Exemple de protocoles pré opératoire……page 115

III.5.2) L'analgésie per et post opératoire……..page 116
III.5.2.1) Généralités……...page 116
III.5.2.2) Exemples de protocoles d'analgésie per et post pératoires ……page 117
III.5.2.3) Importance de l'analgésie per et post opératoire et mise en pratique……..…..page 117

III.6) L'analgésie régionale avec les opiacés……page 120

III.6.1) Indications……..page 121
III.6.2) Rappels anatomiques……..page 121
III.6.3) Pharmacologie associée à ces injections…...……page 122
III.6.4) Particularités……..…page 124
III.6.5) Techniques et lieu d'injection……page 126
III.6.6) Les morphiniques à employer pour les injections régionales.....page 127

III.7) Les nouvelles techniques d'administration ou les voies particulières autres que l'épidurale……page 132

III.7.1) L'analgésie en continue :la perfusion……....page 132
III.7.2) L'administration intra articulaire……....page 133
III.7.3) L'administration intra pleurale de morphine……..page 134

III.7.4) Un nouveau développement dans le traitement de la douleur post opératoire : le patch de fentanyl……..…page 135
III.7.5) La morphine en préparation orale……...page 137
III.7.6) Une nouvelle formulation pour pallier à la courte durée d'action……..….page 138

III.8) L'analgésie post opératoire : mode d'emploi pratique…….……..page 139

III.8.1) Gestion de la douleur post opératoire…….page 139
III.8.2) Comparaisons entre différents analgésiques employés en post opératoire……page 139
III.8.2.1) Comparaison de l'analgésie post opératoire induite par les morphiniques et les AINS……..…….page 137
III.8.2.2) Comparaison de quelques morphiniques entre eux ..…….page 142
III.8.2.3) Traitement comparatif entre morphinique et alpha deux agoniste…….……page 144
III.8.3) Les protocoles analgésiques lors de thoracotomie…….page 145
III.8.4) Quelques exemples de protocoles à employer lors de chirurgie courante…….page 146
III.8.4.1) Exemples de protocoles pour les opérations courantes chez le chien……..……...page 148
III.8.4.2) Exemples de protocoles en fonction de la durée d'analgésie recquise……..…...page 148
III.8.4.3) Exemple de protocoles en situations physiologiques particulières……..……page 149
III.8.4.4) Exemple de protocole chez le chat……...……..page 150

CONCLUSION…….....page 155

BIBLIOGRAPHIE……...page 157

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures présentes dans la thèse :

Figure I : Schématisation des voies de la douleur ……..page 17
Figure II : Rôle du thalamus dans la perception douloureuse ……page 22
Figure III : Le cheminement de la douleur …….. ...page 23
Figure IV : Les conséquences physiopathologiques de la douleur ;…… page 32
Figure V : Formule chimique du dextropropoxyphène ..…….....page 64
Figure VI : Formule de la morphine..…….... . page 67
Figure VII : Formule de la méthadone.…….....page 70
Figure VIII : Formule de la mépéridine…….. .page 72
Figure IX : Formule du fentanyl…..……..…… page 77
Figure X : Formule de l'étorphine……... page 80
Figure XI : Formule de la nalorphine……...……... page 82
Figure XII : Formule de la pentazocine…….…….. page 84
Figure XIII : Formule de la Naloxone ……...…….page 89
Figure XIV: Formule de la Diprénorphine…….…… page 90
Figure XV : Principe de l'analgésie balancée…… .page 110
Figure XVI : Sites d'administration pour les analgésies loco-régionales et régionales……... page 120
Figure XVII : Sites d'injection autour de la moelle…….…..... page 122
Figure XVIII : Technique de l'épidurale……... page 126
Figure XIX : Structure d'un patch de fentanyl...…….. .page 137

Tableaux présents dans la thèse :

Tableau I : Les signes cliniques de la douleur…… page 37
Tableau II : Les conséquences cliniques de la douleur……... page 38
Tableau III : Affinité des différents morphiniques à différents récepteurs……. page 48
Tableau IV :Les morphiniques……..... page 61
Tableau V : Tableau de préscription et de délivrance des mophiniques……. page 91
Tableau VI : Spécialités morphiniques utilisables en médecine vétérinaire et celles employées en France……..page 94
Tableau VII : Prévision de la douleur engendrée en fonction de la chirurgie réalisée…page100
Tableau VIII : Rappel sur les morphiniques……...page 105
Tableau IX : Neuroleptanalgésies particulières……..page 114
Tableau X : Doses et produits à utiliser en épidurale……page 128
Tableau XI : Comparaison morphine/AINS…… .page 140
Tableau XII : Les protocoles analgésiques en fonction de l'intensité douloureuse…...page 146
Tableau XIII : Protocoles de palier III……... page 147
Tableau XIV : Protocoles analgésiques chez le chat……..page 151
Tableau XV : Pratique des morphiniques chez le chat……...page 153

Divinum est opus sedare dolorem. Hippocrates. (c'est une tâche divine que de soulager la douleur).

INTRODUCTION

Le vétérinaire dans la pratique courante est constamment confronté à la douleur animale. Cette douleur est présente dans de nombreuses situations pathologiques mais aussi pendant et après une intervention chirurgicale. Sa gestion dans le cadre chirugical est parfois difficile pour plusieurs raisons : il faut savoir qu'elle existe, la reconnaître, la mesurer, connaître les différents analgésiques et savoir s'en servir efficacement. Pour tout cela, le praticien doit avant tout s'impliquer dans la prise en charge de la douleur : il est responsable de son traitement et se doit d'éviter toute souffrance à ses patients.

Un analgésique est une molécule capable de soulager une douleur sans altérer la conscience. On peut différencier deux grands types parmi les analgésiques : les analgésiques centraux qui inhibent la transmission du message nociceptif dans le système nerveux central et les analgésiques périphériques qui empêchent l'initiation même du message douloureux. Certains médicaments peuvent appartenir aux deux catégories à la fois. Les morphiniques pour leur part sont classés parmi les analgésiques centraux et s'avèrent remarquablement efficaces dans la gestion de la douleur per et post opératoire.

On peut identifier 5 classes d'analgésiques :

1) les morphiniques.
2) les AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens.
3) les anesthésiques locaux.
4) les alpha 2 agonistes.
5) les autres analgésiques divers : la kétamine, le gaz N_2O (protoxyde d'azote), les antidépresseurs.

Les deux types d'analgésiques les plus couramment employés en médecine vétérinaire restent les AINS et les morphiniques (70).

D'autres médicaments tels que les corticoïdes peuvent par leurs vertus anti-inflammatoires être utiles pour réduire la douleur (68).

Les opiacés restent aujourd'hui une clé de l'analgésie et tout particulièrement la morphine qui est leur chef de file. La morphine peut parfaitement, malgré ce que l'on peut lire parfois, être employée chez le chien et le chat (110).

Dans cet écrit, nous nous attacherons à décrire la douleur animale dans le cadre chirurgical : ses mécanismes, ses effets néfastes, les moyens de la reconnaître. Puis nous décrirons les effets pharmacologiques des morphiniques, les différentes molécules existantes et comment se les procurer. Enfin, nous détaillerons la pratique analgésique relative à l'emploi des ces opiacés en péri-opératoire en faisant la revue des molécules disponibles : quand, comment, par quelle voie les employer et dans quels types de douleur chirurgicale les employer.

I. LA DOULEUR ANIMALE : LA CONNAITRE, LA COMPRENDRE, LA RECONNAITRE.

Avant d'aborder l'analgésie pré opératoire, per opératoire et post opératoire ; il importe de définir la douleur, comprendre sa physiologie et les réponses associées ainsi que les mécanismes qui président à son installation et ses méfaits. La maîtrise de l'ensemble de ses mécanismes physiologiques s'avère indispensable pour entreprendre de traiter la douleur efficacement.

I.1) La physiologie de la douleur chez les animaux domestiques.

I.1.1) Les différents types de douleur (9,17,64):

Il est essentiel de distinguer deux manifestations différentes de la douleur : la douleur physiologique et la douleur pathologique.

- La douleur physiologique est liée à une agression tissulaire. La perception douloureuse est proportionnelle à l'intensité du stimulus (60,64). Elle est localisée, aiguë et temporaire. Elle agit comme un signal d'alarme : c'est un système de défense de l'organisme. L'animal est informé qu'il doit se soustraire au stimulus agressif. Cette douleur est indispensable à la relation de l'être à son environnement (15,56,63,108). La douleur péri opératoire non traitée rentre dans cette catégorie de douleur (100). Cependant, l'impossibilité

de se soustraire (anesthésie) aux stimulations aggressives est souvent à l'origine du développement d'une douleur pathologique.

- La douleur pathologique (douleur post-opératoire ou douleur cancéreuse en phase terminale par exemple) ne s'explique pas physiopathologiquement uniquement par la seule nociception. La sensation douloureuse apparaît plus grande que le stimulus qui la cause : après une inflammation (par exemple dans la zone opératoire) la douleur ressentie est démultipliée. La douleur pathologique est associée à de nombreux mécanismes physiopathologiques auto aggravants à l'origine d'une morbidité complexe dysproportionnée par rapport aux stimuli causaux.

Si la douleur physiologique est transitoire ou aiguë, la douleur pathologique peut évoluer de façon chronique ou aiguë.

La douleur physiologique, système de défense de l'organisme face aux risques d'aggravation des lésions, ne doit pas faire l'objet d'une thérapeutique. La douleur pathologique à l'origine d'une morbidité parfois sévère doit quant à elle faire l'objet d'une approche thérapeutique adaptée et efficace.

I.1.2) Définitions , généralités :

L'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) définit la douleur comme « l'expression d'une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en ces termes d'une telle lésion ». Selon l'IASP, la douleur animale est « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices, conduit à l'apprentissage d'un comportement d'évitement et peut modifier le comportement spécifique de l'espèce y compris le comportement social »(63,81).

A la suite de cette définition, force est de constater que le diagnostic d'un état douloureux n'est pas chose aisée. Il faut avoir de l'expérience et être conscient des différences entre l'homme et les carnivores domestiques au sujet de la douleur.

Pour un animal, il n'est pas possible d'exprimer verbalement l'existence d'une douleur. Ceci pose le problème de l'interprétation de la douleur chez nos patients (9,20,40,46,56,60,63,67,96). La douleur inclut à la fois une composante physiologique et une

composante psychologique et émotionnelle (8,60,63). En médecine vétérinaire la composante affective apparaît difficile à évaluer.

De plus la manifestation de la douleur semble spécifique et individuelle (37). Des animaux un peu trop gâtés par leurs propriétaires seront plus enclins à manifester exagérement une douleur légère par exemple.

En pratique, si le praticien est confronté à une difficulté à évaluer la douleur d'un animal, il peut raisonnablement considérer que ce qui est douloureux pour l'homme l'est aussi pour l'animal : c'est le principe d'analogie (25,46,84). De toute façon, il faut accorder à nos patients le bénéfice du doute et pratiquer l'analgésie si la chirurgie est réputée douloureuse (61). Il semblerait pourtant que les animaux soient plus « résistants » que l'homme car pour des procédures chirurgicales équivalentes ils semblent se rétablir plus vite (13,55). Cette observation ne peut cependant pas être une justification suffisante pour ne pas soulager la douleur per et post opératoire.

Au final, il faut bien avouer que diagnostiquer une douleur chez un chien ou un chat n'est pas facile et que le praticien devra en ce domaine développer sa propre expérience.

I.I.3) Les voies de l'information douloureuse :

Il est admis que les mécanismes de transmission de la douleur vers le système nerveux central sont identiques chez l'animal et l'homme, bien qu'au niveau central, l'interprétation que les animaux en ont est peut-être plus sommaire (46). Le message douloureux débute par une nociception du stimulus douloureux puis le message chemine par la moelle épinière jusqu'à son intégration par le cortex cérébral où naît l'appréciation de la sensation (8). La douleur est une sensation qui possède donc une dimension subjective (40).

La nociception correspond à l'ensemble des mécanismes qui assurent la perception d'un stimulus nocif. Elle résulte généralement d'une altération tissulaire au niveau périphérique, projetée vers des structures centrales, avant toute intégration dans les circuits de l'émotion ou de la mémoire. La nociception est le terme qui regroupe la transduction, la transmission, et la modulation du signal nerveux douloureux (15,60). Les récepteurs nociceptifs ont les mêmes seuils de perception chez les animaux et chez l'homme (81).

Schématiquement les voies de la nociception sont composées par une chaîne de trois neurones : le premier part de la périphérie, se projette dans la corne dorsale de la moelle épinière, d'où part le second neurone qui emprunte les voies ascendantes vers les centres supérieurs où le troisième neurone se projette finalement sur le cortex cérébral (60).

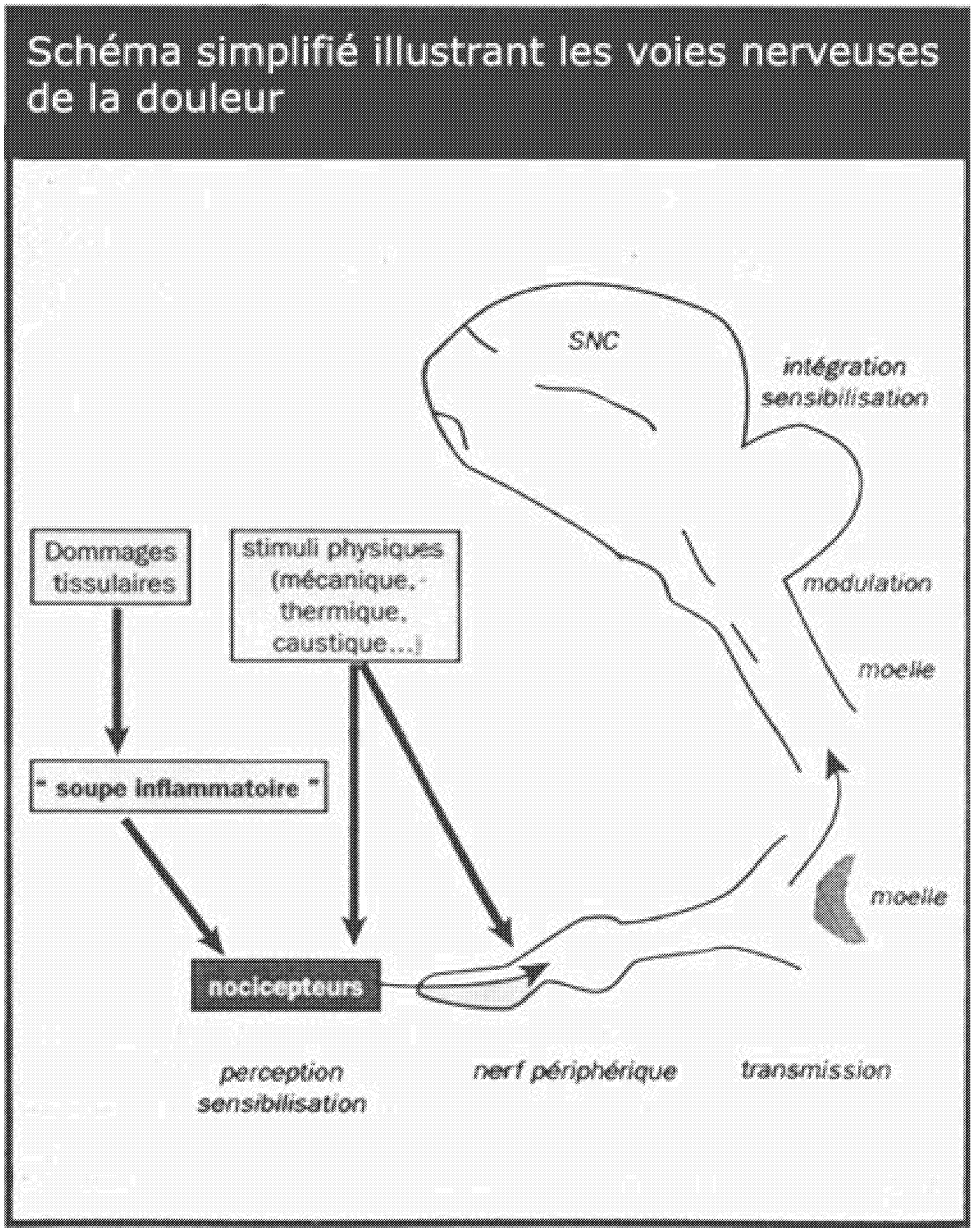

Figure I : <u>Schématisation des voies de la douleur</u>. (Paul Coppens, 20).

I.1.3.1) Les voies afférentes primaires :

La transduction du message douloureux dépend de récepteurs particuliers appelés nocicepteurs. Inégalement répartis dans l'organisme, les nocicepteurs sont des terminaisons nerveuses libres de neurones amyéliniques qui reçoivent le stimulus nocif et le transforment en influx nerveux (transduction) pour acheminer le message algique vers la moelle épinière. Ces influx nerveux nociceptifs poursuivent leurs remontées (transmission) par les neurones afférents médullaires (20,37,60,63,80,81,96). Les nocicepteurs se trouvent en grande quantité dans la peau, les muscles, les tendons et les articulations. Ils sont absents dans le cerveau.

Physiologiquement ces récepteurs sont les « gardiens » de l'homéostasie des tissus et ils sont activés dans des conditions potentiellement délétères pour les tissus (80). Les messages nociceptifs sont véhiculés par des fibres nerveuses fines Aδ et C responsables des sensations douloureuses et thermiques (63). On distingue :

-Les récepteurs reliés à des fibres Aδ activés par des stimuli mécaniques et thermiques de courte durée : ils sont appelés mécano-thermorécepteurs de type A (80). Après des stimulations répétées, le seuil d'activation diminue et leur activité augmente (60,67).

-Les récepteurs polymodaux, associés aux fibres C qui peuvent être activés par des stimuli mécaniques, thermiques (brûlures), et chimiques ou de longue durée (20) appelés mécano-thermorécepteurs de type C (67,80,96). Ils ont la capacité de se sensibiliser mais ils le font moins vite que les récepteurs A (80).

Physiologiquement, la nociception débute si le stimulus s'avère suffisant (seuil) pour déclencher un influx nerveux qui chemine le long des fibres afférentes primaires.

Les neurones afférents primaires issus de ces nocicepteurs sont toujours de faible diamètre. De leur diamètre et surtout de leur myélinisation dépend la vitesse de conduction de l'influx nerveux nociceptif.

Les fibres Aδ mesurant de 2 à 5 microns sont peu myélinisées et à conduction rapide (5-35 m/s)(20,63). Elles sont à l'origine de la première sensation de douleur décrite chez l'homme (20,63). La douleur est alors aiguë, bien localisée et transitoire (20,60,80).

Les fibres C amyélinisées mesurant de 0,3 à 3 microns conduisent l'influx lentement (0,5-1,4 m/s) (20,60,63,80,96) . Elles sont responsables de la deuxième sensation de douleur chez l'homme, qu'on dit être une sensation de brûlure, plus diffuse (20,63,80). Ce sont les plus nombreuses (60 à 90% des fibres afférentes primaires). Elles répondent à des stimuli de différentes natures lorsqu'elles sont connectées aux récepteurs polymodaux (63).

Les informations d'ordre tactiles ou proprioceptives (épicritiques) sont véhiculées par des fibres de plus gros diamètre : les fibres Aα et Aβ de 6 à 22 microns de diamètre à conduction rapide (20,63,64,67).

Lorsque la stimulation est faible, les fibres Aβ sont mises en jeu et entraînent uniquement une sensation tactile. Lorsque l'intensité de cette stimulation augmente alors les fibres A sont stimulées et une sensation douloureuse, localisée, brève et tolérable est alors ressentie. Une augmentation plus importante de la stimulation induit alors une activation des fibres C responsables d'une sensation douloureuse plus diffuse et intense (67).

I-1-3-2) Initiation du message douloureux :

Lorsque les tissus sont endommagés, l'organisme recrute différents types cellulaires pour faire face à l'agression. Ces cellules (plaquettes, macrophages, mastocytes, fibroblastes, polynucléaires) libèrent des substances sensibilisatrices telles que les prostaglandines, de l'histamine, de la bradykinine, des protons H+, des ions K+, du NO, de la substance P, de la neurokinine A, du calcitonin gene related peptide, de l'acide glutamique, de la sérotonine, diverses cytokines comme le TNF (tumor necrosis factor) ou le NGF (nerve growth factor). L'ensemble de ces facteurs est regroupé sous le terme de soupe inflammatoire (20,106). Certains de ces facteurs sensibilisent les nocicepteurs et d'autres les stimulent (21,60,63,67,80,81,96). Cette soupe peut elle même stimuler directement les terminaisons nerveuses et induire un influx nociceptif. Elle agit sur les fibres Aδ et C. Ces différents facteurs sont impliqués dans le processus d'hypersensibilisation périphérique à l'origine d'une diminution des seuils de réponse des nocicepteurs aux stimuli (20,106).

Ainsi un stimulus normalement non douloureux peut le devenir : par exemple une simple pression mécanique sur une peau inflammée peut déclencher une sensation douloureuse (64,80).

Parmi les substances intervenant dans l'initiation du message douloureux, on distingue les substances activatrices et les substances inhibitrices.

Les substances activatrices sont:

1. les autacoïdes avec : les prostaglandines, l'adénosine, l'histamine.
2. les acides aminés excitateurs : acide glutamique et acide aspartique.

3. les neuropeptides tels que le calcitonin gene related peptide, la substance P, la neurokinine A, la cholecystokinine, la bradykinine, la nociceptine, le neuropeptide FF, le nerve growth factor, des cytokines, le tumor necrosis factor (TNF).

Parmi les substances inhibitrices on trouve :

1. des neuromédiateurs : l'acétylcholine, la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine.
2. des neuropeptides : les enképhalines, les endomorphines, la béta-endorphine, la dynorphine A, la neuromédine N, la neurotensine, la somatostatine…
3. des dérivés de l'acide arachidonique : anandamide.

En fonction de la balance entre les facteurs inhibiteurs ou activateurs, l'intensité du stimulus et du message envoyé par les protoneurones à la moelle épinière variera (21).

En outre, l'inflammation remanie les récepteurs à la périphérie. Certains auteurs ont ainsi montré par exemple l'apparition d'un grand nombre de récepteurs μ en cas d'inflammation (affins aux μ morphiniques par exemple) (20).

I.1.3.3) Transmission des influx nociceptifs au niveau de la moelle épinière :

Les fibres nociceptives Aδ et C, neurones afférents primaires, rejoignent la moelle épinière par l'intermédiaire des racines dorsales et se terminent dans la corne dorsale (96). Les corps cellulaires des fibres nerveuses primaires se situent dans les ganglions de la racine spinale dorsale (67,80,96).

Les neurotransmetteurs impliqués dans la transduction du message restent mal connus. Certains auteurs ont évoqué la substance P mais bien d'autres semblent impliquées : le glutamate, l'aspartate, la somatostatine, le VIP, la cholecystokinine, le GRP, l'angiotensine II, le CGRP, l'enképhaline et la dynorphine (96).

La substance P agit comme neurotransmetteur entre les neurones périphériques et la moelle épinière. Elle est aussi une substance puissamment algogène et intervient dans le phénomène d'hyperalgésie. Les opiacés jouent un rôle dans le contrôle de cette substance P : les opioïdes diminuent sa libération par une action pré synaptique. La substance P ne cause pas d'activation directe ou de sensibilisation des nocicepteurs mais une extravasation qui provoque l'afflux de substances algogènes (96).

Les seconds neurones impliqués dans la remontée du message douloureux se situent dans la corne dorsale de la substance grise de la moelle épinière (dans la substance gélatineuse de Rolando). La substance grise de la moelle épinière se divise en 10 lames. Les lames 1 à 6 sont dans la corne dorsale. Les synapses entre les deux premiers neurones (proto et deutoneurone) impliqués se situent dans les couches superficielles de Rextedt (21,64,67). La convergence des influx d'origine cutanée et viscérale permet d'expliquer les phénomènes de douleur projetée. La plupart des fibres Aδ se terminent dans la lamina I (une des plus superficielle) et les fibres C aboutissent pour leur part en grande partie dans la lamina II (60).

La réponse à un stimulus nocif peut supprimer ou accélérer l'intégration ou la transmission d'un stimulus. Des peptides spécifiques sont stockés et relargués dans la corne dorsale : ils sont classés en facilitateurs ou inhibiteurs de la transmission vers les centres supérieurs. Leur libération entraîne la transmission aux centres supérieurs ; par contre la libération d'opioïdes endogènes, de noradrénaline, de sérotonine ou de GABA inhibe cette transmission (21,60,63,80,96).

I.1.3.4) Les centres supérieurs :

Les deutoneurones (neurones de convergence répondant à la fois aux stimuli des nocicepteurs et à des stimulations tactiles légères) gagnent ensuite certaines régions du cerveau après avoir franchi la ligne médiane de la moelle épinière (21). Les centres supérieurs intègrent toutes les informations reçues (cutanées, viscérales et musculaires parfois). L'information est acheminée par les voies extra-lemniscales vers les centres supérieurs. Le message remonte essentiellement par le faisceau spino-thalamique jusqu'au thalamo-cortex. L'intégration se réalise essentiellement dans le faisceau spino-réticulaire et la formation réticulée où se produit surtout l'apprentissage de la douleur, sa mémorisation (20,37,40,60,67,80,96). Ces aires centrales constituent les points de départ des fibres efférentes motrices comme par exemple les motoneurones des muscles fléchisseurs à l'origine du réflexe de flexion (63). Cliniquement certains auteurs expliquent qu'une augmentation d'activité de la substance réticulée, responsable du niveau d'éveil, engendre parfois un manque d'effet des anesthésiques généraux (64).

Des projections neuronales sont aussi acheminées du noyau para-brachial vers l'hypothalamus. Ces connections sont à l'origine des aspects végétatifs et endocriniens de la douleur. Des projections vers l'amygdale sont impliquées dans l'aspect affectif des manifestations douloureuses (21).

Le thalamus joue un rôle clé dans la perception douloureuse

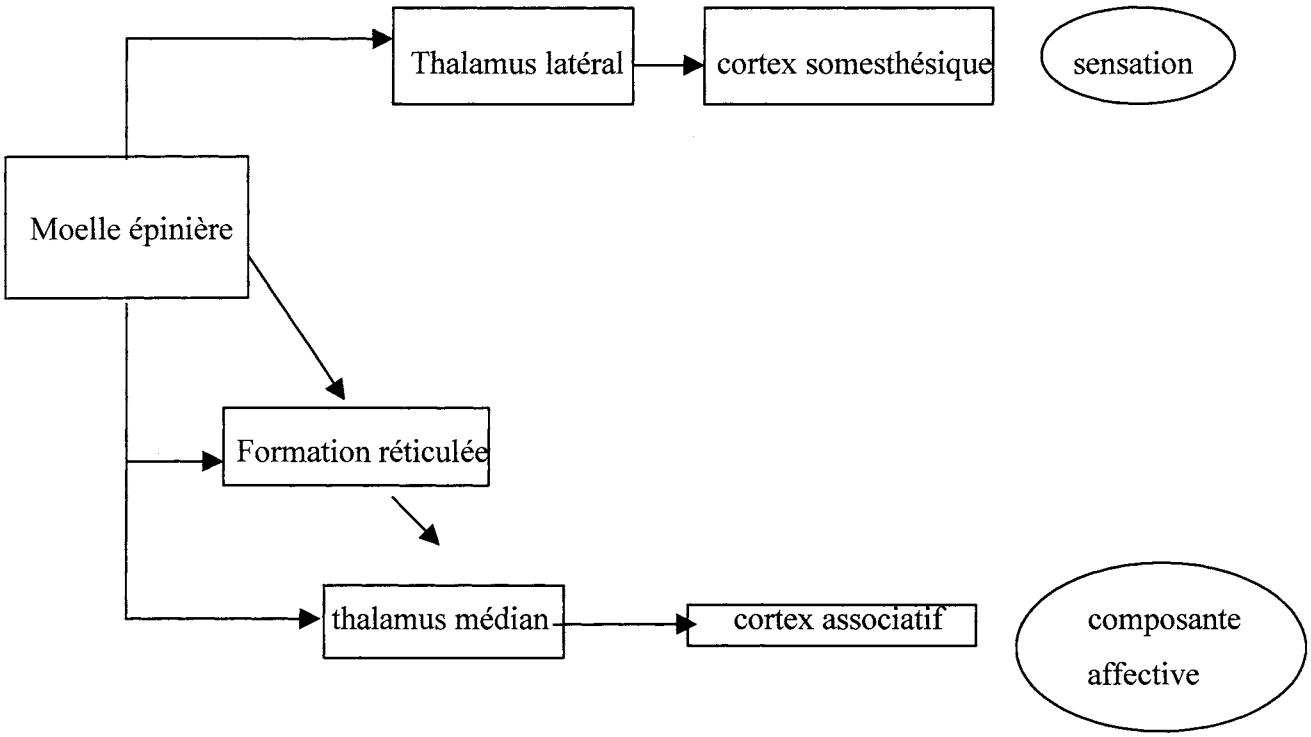

Figure II : <u>Rôle du thalamus dans la perception douloureuse.</u>

Actuellement, on estime qu'il n'existe pas de centre de la douleur dans l'encéphale et que ce sont plusieurs structures qui participent à cette sensation.

Au niveau du système nerveux central et médullaire, des voies inhibitrices descendantes modulent la remontée des influx nerveux douloureux.

La perception du stimulus douloureux est donc due à un cheminement complexe d'information qu'il est difficile de comprendre précisément dans ses moindres détails mais qu'il est possible de résumer pour avoir une idée de ce qui se passe au niveau de l'organisme lors de la nociception.

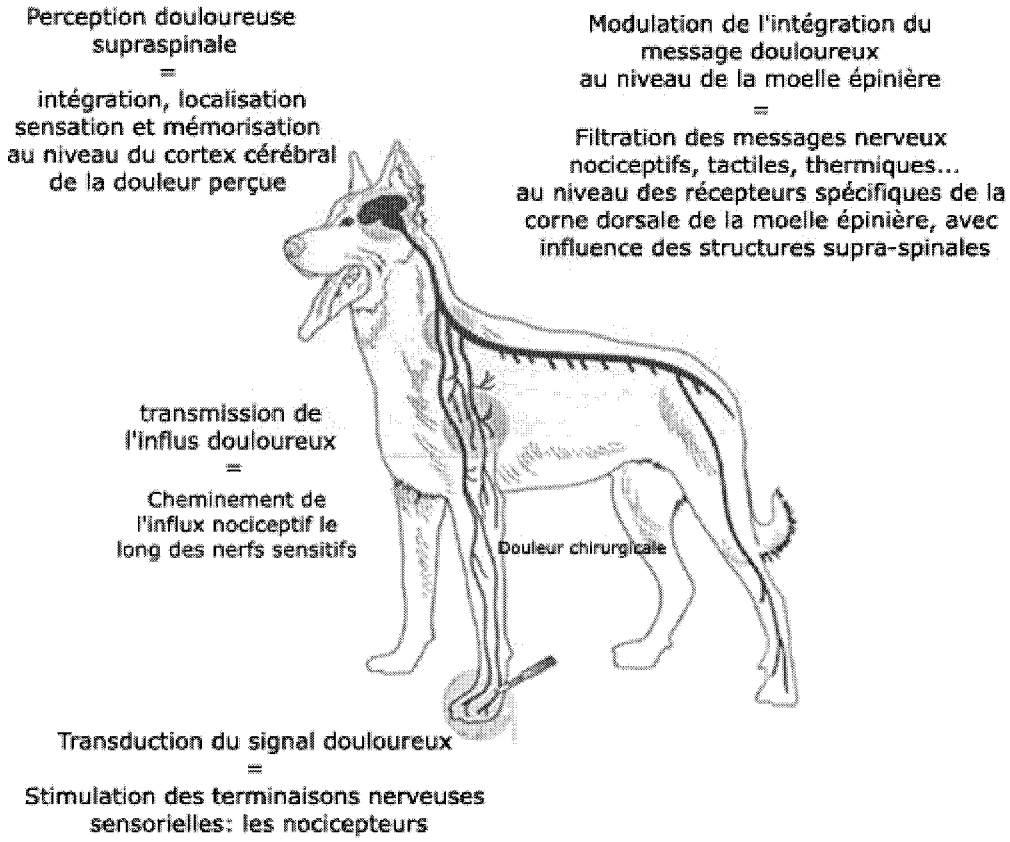

figure III : <u>Le cheminement de la douleur</u>. (Paul Coppens, 20)

I.I.4) Rétrocontrôle de la transmission des influx nerveux nociceptifs (40) :

I.1.4.1) <u>Le contrôle spinal ascendant</u> :

Le rétrocontrôle spinal repose essentiellement sur le phénomène décrit sous le nom de « gate control ». Le signal qui arrive au cerveau est en fait la somme de signaux excitateurs et inhibiteurs. Il existe des interneurones T qui interagissent différemment selon que les fibres afférentes sont des fibres Aα, β, δ ou C. Ces interneurones sont des filtres modulant la transmission douloureuse. Si les fibres Aα et β (de gros calibre) transmettent un message douloureux, les interneurones stoppent ce message, mais si cette transmission est assurée par

les fibres Aδ et C (de fin calibre) alors la voie spinothalamique est facilitée (les interneurones T sont inhibés).

Il semble exister deux niveaux de rétro contrôle spinal. Le premier agirait à l'entrée de la corne dorsale et le second concernerait les signaux afférents aux colonnes ascendantes dorsales. Ainsi au niveau de la corne dorsale s'effectue un tri entre les influx douloureux qui seront ou non acheminés vers les centres supérieurs. Les interneurones avec leurs enképhalines localisées dans la moelle diminuent la libération des substances facilitatrices. C'est à ce niveau qu'interviennent la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine libérées par des neurones descendants qui répriment la libération médullaire des messagers de la douleur par les protoneurones (21).

I.I.4.2) Le contrôle descendant :

Le fait expérimental que la stimulation électrique de certaines régions du cerveau engendre une analgésie a permis de mettre en évidence l'existence d'un contrôle intrinsèque descendant de la douleur. Les deux centres principaux de ce mécanisme sont la substance grise péri-aqueducale dans le cerveau moyen et la moelle ventro-médiale. Les voies inhibitrices médullaires sont commandées notamment par les centres supra spinaux.

Les centres supra spinaux sont le point de départ des fibres nerveuses sérotoninergiques descendantes dominant dans la moelle épinière (centres inhibiteurs descendants). D'autres neurotransmetteurs inhibiteurs interviendraient dans ces voies de rétrocontrôle comme la noradrénaline et les opiacés endogènes.

Le contrôle inhibiteur diffus repose sur le fait que des neurones nociceptifs peuvent être inhibés par une autre stimulation nociceptive appliquée à distance. Ce phénomène est mis à profit en pratique : acupuncture, contre-irritation (tord-nez…)

Au niveau de la substance grise périaqueducale l'activité des neurones inhibiteurs descendants (sérotoninergiques et noradrénergiques) est accrue par les endorphines. La substance périaqueducale est un lieu important d'action des opiacés pour moduler la transmission douloureuse (21,40).

I.1.4.3) Le contrôle biochimique de la douleur par les opioïdes:

•Les opioïdes endogènes :

Les opioïdes endogènes ont été découvertes lors d'études pharmacologiques sur les morphiniques. Il existe des récepteurs spécifiques des opioïdes endogènes sur la membrane des différents neurones. Ces récepteurs sont situés dans la partie superficielle de la corne dorsale, dans certains noyaux limbiques et thalamiques.

Physiologiquement, les opioïdes endogènes interviennent surtout, selon Pothoff, en situation de stress en inhibant le message nociceptif. On distingue trois familles d'opioïdes endogènes : les endorphines (β surtout), les enképhalines (mét et leu) et les dynorphines (A et B). Actuellement 20 peptides opioïdes différents sont connus.

Les dynorphines sont très actives. Elles stoppent le message en réduisant la quantité de substance P re-larguée dans la synapse. Leur action analgésique est de courte durée car elles sont rapidement dégradées par des peptidases non spécifiques : l'aminopeptidase et l'endopeptidase neutre.

Il existe d'autres opiacés endogènes tels que la proenképhaline A, la pro-opio-mélanocortine et la proenképhaline B. Les enképhalines dérivent de la pro-enképhaline et la pro-opio-mélanocortine est le précurseur de l'endorphine (24,32).

•Les récepteurs opioïdes :

Découverts dans les années 70 à l'aide de la radiofluorescence (32), les récepteurs aux opioïdes sont situés sur la membrane plasmique et ils sont couplés à une protéine G dont l'activation met en jeu deux types d'effecteurs : les canaux ioniques à calcium ou potassium et des systèmes de second messager tels le couple : adénylate cyclase /AMPc.

Les opioïdes endogènes sont neuromodulateurs. Ils interviennent dans le contrôle de fonctions physiologiques variées comme la nociception, la régulation de la pression artérielle, la thermorégulation, la motricité gastro-intestinale ou certaines fonctions endocrines (32).

-Classification :

Actuellement on distingue 5 types de récepteurs opioïdes (24) :

•Les récepteurs de type μ dont le ligand de référence est la morphine. L'effet biologique associé à sa stimulation est une analgésie supra spinale et spinale, une sédation, une euphorie, une dépression respiratoire, une bradycardie, une dépendance physique, un myosis et une hypothermie (24, 32 ,86). Dans le groupe des μ récepteurs, on peut distinguer deux sous ensembles : les μ1 et les μ2. Les μ1 seraient responsables de l'analgésie alors que les μ2 seraient impliqués dans les effets indésirables des médicaments μ agonistes.

•Les récepteurs de type δ fixent surtout les enképhalines responsables d'une analgésie, une euphorie, une dépression respiratoire, une dépendance physique. Chez la souris, ils réduisent les contractions du canal déférent (32).

•Les récepteurs de type ε sont plus spécifiques de la β endorphine : les effets biologiques associés à la stimulation ε concernent le SNA (système nerveux autonome) mais ils restent peu étudiés (32).

•Les récepteurs de type σ fixent essentiellement les molécules de synthèse. Ils sont associés à une dysphorie, des hallucinations, une mydriase ou un myosis, une hypertonie, une tachycardie et une tachypnée (24,32). Ils ne sont cependant pas considérés par tous les auteurs comme des récepteurs opioïdes (32).

•Les récepteurs de type κ ayant la kétocyclazocine et la dynorphine comme ligands endogènes sont responsables d'une analgésie spinale, une sédation, une légère dépression respiratoire et une légère dépendance physique ainsi qu'un myosis (24,32,85).

-<u>Sites et modalités d'action des opiacés endogènes:</u>

•<u>Périphérique :</u> des récepteurs opioïdes peuvent être exprimés en périphérie lors de processus inflammatoires. Ce sont des récepteurs μ et des récepteurs κ.

•<u>Spinale</u> : les récepteurs opioïdes sont concentrés dans les couches I et II aux sites de terminaisons des fibres C. Ils sont représentés sur les terminaisons centrales des afférences primaires nociceptives : les cellules de la corne dorsale et les dendrites des neurones spinaux nociceptifs. Le pouvoir analgésique repose ici sur une action pré-synaptique (inhibition de la libération des peptides et des acides aminés excitateurs issus des afférences primaires) et post-synaptique (hyperpolarisation membranaire et réduction de l'excitabilité neuronale) liée à une inhibition des courants calciques et une activité des courants potassiques. L'action pré-synaptique domine.

• Action supra-spinale : les récepteurs μ et δ sont très présents dans les noyaux du tronc cérébral impliqués dans les voies inhibitrices descendantes. Cependant certaines études tendent à montrer que ces récepteurs inhiberaient le contrôle inhibiteur descendant. Cette action supra spinale reste encore mal comprise (24).

Chaque classe pharmacologique d'analgésique possède des sites d'action privilégiés le long des voies de la douleur. Pharmacologiquement, ils réduisent la transmission et/ou la perception des influx nerveux nociceptifs. Pour résumer, les sites d'action des opiacés expliquent qu'ils concourrent à :

• L'inhibition de la transduction douloureuse **:** les morphiniques peuvent réduire in situ l'intensité de la soupe inflammatoire et la stimulation des fibres périphériques.

• La modulation des voies médullaires et l'inhibition de l'intégration de l'influx :

Les morphiniques renforcent l'activité des systèmes inhibiteurs médullaires et centraux. Ils inhibent également l'intégration de la douleur (20,80). Ils inhibent l'hypersensibilisation centrale, ils diminuent la sensibilité à la douleur mais n'altèrent pas les sensations, la proprioception ou les fonctions musculaires.

• L'inhibition de l'intégration centrale de l'influx : le cheminement des influx nerveux nociceptifs fait l'objet à différents étages d'un rétrocontrôle négatif qui est favorisé par les agents morphiniques.

Cette approche de la physiologie et des voies de la douleur permet de replacer les différents niveaux où interviennent les opiacés. Ainsi en pratique, l'analgésie avec les morphiniques permettra d'agir à l'étage central et médullaire mais aussi périphérique .

Si il apparaît que les voies de la douleur sont complexes, force est de constater que le praticien vétérinaire confronté à la douleur animale est maintenant encore, en peine pour réaliser un diagnostic et mettre en place une thérapeutique efficace.

I.2) Les vétérinaires praticiens face à la douleur animale :

Les vétérinaires, surtout ceux qui sont diplômés depuis plus de 10 ans, se trouvent pris au dépourvu devant l'intérêt soudain du public pour la souffrance et la douleur animale. Jamais on ne leur a tant parlé d'analgésie. Désormais le vétérinaire doit répondre à une attente sociétale forte. La profession a trop longtemps ignoré la douleur animale et ceci n'est plus possible à l'heure actuelle (66,84).

L'anesthésie et surtout l'analgésie sont des domaines récents du secteur vétérinaire. Le premier livre concernant l'anesthésie vétérinaire paru aux Etats-Unis date de 1973. Il ne mentionnait pas l'existence ou la réalisation d'une analgésie (84).

L'analgésie des animaux domestiques ou de laboratoire a émergé seulement depuis les années 90. Pour les grands animaux, elle reste encore quasi-inexistante aujourd'hui. On a longtemps ignoré la douleur en médecine pédiatrique et vétérinaire car les enfants et les animaux n'étaient pas supposés ressentir de douleur .

I.2.1) Pourquoi traiter la douleur : un devoir du vétérinaire praticien (3,17) :

Parmi ses missions, le vétérinaire praticien doit par tous les moyens supprimer la souffrance animale : il s'agit là de l'un de ses devoirs en tant que professionnel de la santé animale :

- **Raison éthique et morale de soulager la souffrance animale** :

Au XXI siècle, le vétérinaire est l'un des principaux acteurs pour la préservation du bien être animal. Ce bien être passe non seulement par l'amélioration de la santé et de l'hygiène animale mais aussi par la prise en charge de la douleur animale. La tendance sociétale est plus que jamais à la protection animale sous toutes ces formes. Cette préoccupation est européenne. Les médias parlent énormément de ce bien être, les gens sont très sensibilisés, prennent leur animal de plus en plus comme un membre de la famille, attendent avant tout que leur vétérinaire soulage leur animal quand ils viennent le consulter : c'est devenu pour le praticien un devoir (20,46,65,84,100,101,106).

- **Raisons médicales** :

Un animal qui ne souffre pas, se rétablit rapidement. La prise en charge de la douleur permet de réduire la morbimortalité notamment en post opératoire. La douleur tue : il est essentiel d'en être conscient.

Il s'agit ici de distinguer la douleur pathologique, de la douleur physiologique qu'il faut préserver comme système de défense de l'organisme. Lorsque la douleur pathologique est traitée efficacement, les complications post-opératoires sont plus faibles. Les animaux trouvent plus facilement un sommeil réparateur, on n'assiste pas aux modifications métaboliques et neuroendocriniennes délétères pour l'organisme (56). L'état de stress post-opératoire avec augmentation du catabolisme protéique et une anorexie qui engendrent des complications peut être évité. De plus, diverses études montrent que la douleur opératoire favorise la dissémination métastatique de cellules cancéreuses (20,84,100,101,106).

- **Raison économique** :

Une bonne analgésie entraîne forcément une satisfaction de la clientèle. Les propriétaires sont très sensibles à l'intérêt porté par le vétérinaire à leur animal (101,106).

La « pain team » est aussi un bon argument. L'équipe soignante réalise un meilleur travail lorsqu'elle est soudée par un objectif de qualité et de respect du bien être des animaux qu'elle a en charge(106).

De plus, un chenil non bruyant (les animaux n'y souffrent pas) constitue une marque de qualité et de sérieux pour la clinique (106).

L'analgésie est donc tout d'abord un devoir du praticien envers ses patients mais elle constitue aussi une plus-value économique pour la structure de soin qui la pratique au quotidien (84,100)

I.2.2) Pourquoi l'analgésie n'est-elle pas très répandue ?

En France, un certain nombre de vétérinaires ne se préoccupent pas de l'analgésie dans le cadre opératoire. On peut invoquer pour cela la non reconnaissance des états douloureux

pour certains, la non verbalisation de la douleur, la croyance que les animaux souffrent moins que les hommes, la crainte de supprimer un garde fou naturel, la méconnaissance des analgésiques, la crainte des effets indésirables et pour les morphiniques : les aspects réglementaires tels que l'obtention et la détention qui apparaissent fastidieuses, la peur de masquer l'état clinique de l'animal avec des analgésiques (fréquences cardiaque et respiratoire…)(9,20,24,27,40,56,66,101,106,109).

Cette réticence à l'usage des morphiniques est soulignée par une étude montrant que les vétérinaires en outre-manche et outre-atlantique emploient plus les morphiniques que les vétérinaires français.

De plus, les morphiniques ont la réputation d'être hors de prix mais ce n'est pas justifié : au contraire. La morphine surtout est **peu chère :** le prix de revient de 3 injections chez un chat de 5 kilos est de 0,58 F hors taxe, et elle coûte 0,10 F pour un chien de 10 kg (56,106).

I.2.3) Pratique de l'analgésie chez les vétérinaires : caractéristiques.

Selon une enquête canadienne (30), les vétérinaires utilisateurs d'analgésiques les prescrivent sur plus de 50 % des chirurgies. Les femmes et les jeunes diplômés sont plus sensibles à l'existence d'une douleur ainsi que les vétérinaires travaillant avec une ASV. A ce sujet, notons ici l'importance de la « pain team » : une équipe concernée, prise en compte, est plus efficace (66).

Les vétérinaires ayant suivi une formation ne semblent pas plus sensibilisés à la douleur. Soulignons qu'en France la formation sur ce sujet est en pleine extension et les conférences et les articles de vulgarisation des pratiques tentent de combler les retards en matière de bonnes pratiques analgésiques.

Une étude plus récente (14) réalisée en Grande Bretagne a montré que les praticiens ont de meilleures connaissances sur les analgésiques mais les ovariectomies par exemple ne sont suivies que dans 53% des cas par une administration d'analgésiques (74). Beaucoup de vétérinaires disposent d'analgésiques dans leur clinique mais peu d'entre eux combinent les analgésiques entre eux. 91 % des vétérinaires ayant répondu au questionnaire disposent d'un

opiacé dans leur clinique. 64% ont cité la buprénorphine et seulement 1% ont cité la morphine. 94% ont prétendu avoir des anti-inflammatoires à disposition pour la gestion de la douleur. Les AINS de dernière génération tels que le carprofène et le meloxicam sont le plus souvent utilisés. Plus de 90 % des vétérinaires interrogés étaient capables de citer le nom d'un opiacé. Les agonistes partiels apparaissent les plus utilisés car il semblerait que l'utilisation des agonistes pleins soit à l'origine de craintes notamment concernant leur détention et leurs effets indésirables.

Une enquête semblable a été réalisée chez les techniciens vétérinaires canadiens. Ils craignaient, comme les vétérinaires, les risques dus à l'utilisation de morphine et d'oxymorphone (agonistes pleins) en période post-opératoire. 68% d'entre eux considéraient que leurs connaissances en analgésie étaient suffisantes contre 24% pour les vétérinaires. Cette observation illustre le besoin de formation pour ces deux catégories soignantes (29,40,66).

Une étude similaire effectuée en Australie auprès de quatre cent quatre vingt six vétérinaires a montré que les analgésiques les plus employés chez les chiens et les chats étaient la péthidine et la buprénorphine. Les vétérinaires australiens ont également corrhoboré le fait qu'une des raisons pour lesquelles les vétérinaires employent peu de morphiniques repose sur la lourdeur administrative liée à leur utilisation (109).

Si il apparaît que les connaissances fondamentales sont un acquis essentiel pour traiter la douleur, le vétérinaire reste confronté à un enjeu délicat : la reconnaissance et le diagnostic de la douleur.

I.3) La douleur post opératoire : ses mécanismes, ses désavantages, comment la reconnaître ?

Contrairement à la douleur aiguë physiologique salutaire, la douleur post-opératoire est un syndrome qu'il faut combattre (42). Un vétérinaire praticien se doit de la traiter avant que ses conséquences ne soient délétères pour l'organisme. Elle fait partie intégrante de la réanimation post-opératoire et vise à optimiser le résultat de la chirurgie tout en limitant la morbi-mortalité (27). Une chirurgie même codifiée apparaît toujours comme un acte invasif à l'origine de dégâts tissulaires plus ou moins étendus mais toujours douloureux.

I.3.1)La douleur postopératoire : conséquences.

La douleur post opératoire constitue un stress intense pour l'organisme.

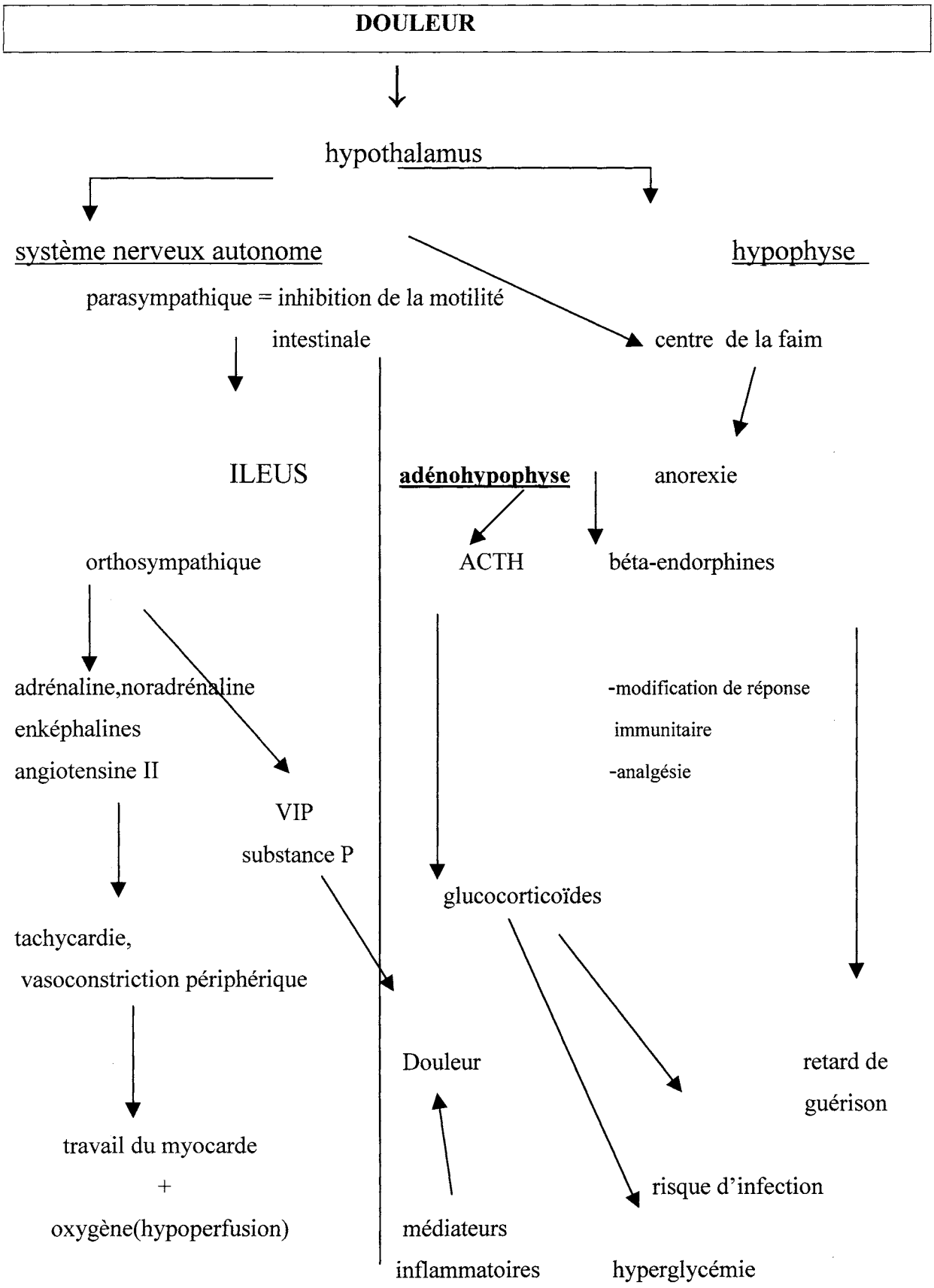

Figure n° IV : Les conséquences physiopathologiques de la douleur (17,42,56,106,108)

Légende :VIP = peptide vasoactif intestinal ; infl.= inflammatoires.

Chez le chien et le chat, le taux de cortisol sérique augmente durant une opération. De nombreuses études démontrent que l'administration d'un morphinique diminue ce stress et réduit les concentrations sériques de cortisol.

●Les modifications neurovégétatives :

En présence d'un processus douloureux, on assiste à :

- Une réaction vagale entraînant des sueurs et des nausées.
- Une réaction sympathique à l'origine d'une hypertension artérielle, d'une hyperthermie, d'une sudation, d'une tachypnée, d'une libération de catécholamines, d'une vasoconstriction, d'une mydriase et d'une sialorrhée.
- Des perturbations du sommeil (8,24,40,81,106).

●Les modifications neuroendocriennes :

Les concentrations plasmatiques de diverses hormones augmentent notamment celles de l'hypophyse et des surrénales : l'ACTH, l'hormone de croissance (GH), la prolactine, la vasopressine, le cortisol (100). La sécrétion accrue de cortisol accentue le catabolisme protéique retardant le processus de cicatrisation (24,106). Il induit aussi une immunodéficience à l'origine de complications infectieuses post opératoires. On assiste également à une diminution de l'insuline et de la testostérone (8,24,49).

●Métabolisme :

Lors de douleur, on assiste à une hyperglycémie, une majoration des acides gras libres plasmatiques (lipolyse) et à une augmentation du catabolisme azoté (24,100). Ces modifications métaboliques sont notamment imputables à une activation sympathique.

Au plan des équilibres hydro-électrolytiques, diverses études ont mis en évidence une rétention hydro-sodée, une hypokaliémie et une diminution du liquide extra-cellulaire (24,100,106).

●Respiratoire, cardio-vasculaire :

Les complications les plus fréquentes sont les dysrythmies cardiaques, les lymphangites et l'œdème. La tachycardie et l'hypertension artérielle prédisposent aux défaillances myocardiques. La vasoconstriction notamment du territoire splanchnique peut aboutir à une hypoxie tissulaire importante. L'hypertension artérielle augmente le risque d'hémorragie post-opératoire qui peut favoriser une défaillance cardiaque et une mort subite (49).

La douleur notamment post opératoire est en outre associée à des problèmes de ventilation liés à un bronchospasme, une hyperventilation centrale, un décubitus prolongé, une réticence à tousser (24,81,100,106) avec pour complications : une hypercapnie, une acidose, une hypoxémie et une atéléctasie ou une pneumonie.

Certains auteurs considèrent que la fréquence cardiaque ne serait pas un signe clinique pertinent pour repérer des états douloureux (66). Lors de l'anesthésie, une tachycardie indique le plus souvent un manque d'analgésie mais peut aussi résulter d'une activation baroréflexe compensatrice d'une hypotension. Le clinicien peut être troublé face à ces variations de fréquence car l'administration de morphiniques peut induire un ralentissement cardiaque par effets pharmacologiques. Ainsi une réduction de fréquence cardiaque n'indique pas forcément la disparition d'une douleur (42).

●Réponses corticale et diencéphalique :

Cliniquement, les réponses corticales et diencéphaliques se traduisent par un syndrome en hypo : dépression, prostration, peur ou en hyper : vocalises, agressivité, morsure de la zone opérée, auto-mutilation, troubles du sommeil, violence, fuite… (8,24).

Les altérations de postures de même que le changement d'attitude sont aussi fonction de la zone siège de la douleur. Par exemple, une douleur abdominale sera notamment accompagnée d'un halètement, d'une contracture abdominale, d'un dos voussé (24).

Lors de chirurgie thoracique ou abdominale, la diminution du volume respiratoire provoqué par la douleur entraîne une atéléctasie pulmonaire à l'origine d'une hypoxémie et par suite d'une hypoxie tissulaire. La réticence à tousser fait stagner les sécrétions (24) et favorise l'émergence de processus infectieux.

Lors de chirurgie orthopédique, la douleur ne permet pas une réutilisation rapide du membre et favorise l'ankylose et l'atrophie musculaire (24). En outre, l'absence de sollicitations mécaniques des rayons osseux retarde la consolidation osseuse et favorise l'ostéoporose (100). Il est également essentiel dans ce cadre de traiter l'état douloureux.

• **Réponses gastro-intestinales :**

Outre ces répercussions plus ou moins spécifiques, la douleur post opératoire est à l'origine de différentes modifications fonctionnelles du tractus digestif.

Ainsi il est fréquent lors de phénomène algique d'observer une anorexie, un iléus paralytique, des ulcérations gastro-intestinales. Ces complications peuvent être à l'origine d'un retard de convalescence, d'une lipidose hépatique chez le chat ou d'une hémorragie digestive (100).

I.3.2) Les Manifestations cliniques de la douleur et son évaluation :

Avant de pouvoir traiter la douleur, il faut savoir la reconnaître (17,24,37,4O,42,82). Pour un rétablissement post opératoire rapide, il apparaît essentiel d'éviter le stress chirurgical en privilégiant les techniques peu délabrantes et en réalisant des gestes les plus atraumatiques possibles. Si la chirurgie est la cause dominante des douleurs post opératoires, la technique chirurgicale reste un élément important de la prise en charge analgésique d'un patient.

• **La douleur : facteurs individuels et subjectifs :**

La vocalise fréquente chez l'homme est plus rare chez l'animal.On ne connaît pas chez l'animal de signes caractéristiques de la douleur. Ainsi un stimulus algogène peut engendrer un retrait de la partie stimulée lors de douleur aiguë et une contracture de la partie concernée en cas de douleur chronique. « L'homme n'est pas le seul animal qui souffre, mais c'est le seul qui puisse parler de sa douleur » L.AUQUIER (9,37,66).

Le chien est une espèce qui « normalement » souffre en silence. Cependant l'expression douloureuse peut être exacerbée chez les sujets trop « gâtés » par leur maître. Un patient pédiatrique ou gériatrique aura des manifestations cliniques douloureuses plus importantes (24,84). Certaines races apparaissent moins expressives : boxer, setter, rottweiler,

les chiens de chasse (13,43,55) et d'autres plus « sensibles » : caniche, fox, loulou de Poméranie…(13,24,55,66). Les huskys et les malamutes vocalisent facilement alors que les terriers expriment peu leur douleur (43,66).

Chaque individu exprime différemment sa douleur, chacun possède une plus ou moins grande résistance à la douleur. Cependant, le seuil de douleur est le même chez les différents individus (44,55). Le maître a souvent tendance à exagérer la douleur de son animal. Cependant le clinicien devra prendre en compte cette attente thérapeutique.

L'expression douloureuse est très différente selon l'espèce. Le chien est sujet aux vocalises, pleurniche, il cache rarement la partie douloureuse (13,44). Le chat douloureux est plus discret, il exprime souvent sa douleur par suppression de la toilette. Il se cache et masque la partie douloureuse, diminue son activité (stoïcisme, isolement) (43,44). C'est surtout le manque de comportement caractéristique qui signe une douleur chez le chat (20,101). Il convient de souligner que contrairement à une idée reçue le chat ronronne souvent jusqu'à la mort (101).

Les animaux n'expriment pas de faciès particulier lors de douleur. Une position particulière du corps est souvent révélatrice de douleur (prosternation, lordose, suppression d'appui)(13). Parfois à l'origine de crise « de folie », la douleur entraîne souvent chez le chat, une tristesse et un abattement avec la suppression du jeu et une immobilité (13).

Pour évaluer la douleur chez un animal, le clinicien doit disposer de références comportementales pour l'espèce qu'il soigne. Cette approche peut être facilitée en considérant que tout ce qui sera douloureux chez l'homme le sera chez l'animal. Cette approche à priori permet de fonder le plan analgésique sur l'expérience (20).

Ainsi en pratique, il est recommandé de considérer que tout traumatisme notamment chirurgical induit une sensation douloureuse qui doit faire l'objet d'une prise en charge thérapeutique. L'analyse du comportement indiquera ensuite si l'analgésie est suffisante (43). Cependant, les patients les plus douloureux perdent souvent toute capacité à exprimer un comportement algique. Lorsqu'ils souffrent trop les animaux sont souvent prostrés et calmes (42,43,66).

Ainsi pour révéler la douleur post opératoire, le clinicien devra manipuler la zone opérée ou la cicatrice pour induire une réaction révélatrice. Ce moyen propédeutique est efficace pour évaluer la douleur animale en période post opératoire (13).

●Les modifications physiologiques et comportementales face à la douleur .

Les modifications physiologiques et comportementales induites par la douleur permettent d'évaluer son intensité (tableau I et II).

paramètres	**Douleur**			
	absente	**faible**	**moyenne**	**forte**
Fréquence cardiaque (postop direct)	<10% d'augmentation	10 à 30% d'augmentation	31 à 50% d'augmentation	Plus de 51% d'augmentation
Fréquence respiratoire	normale	Rythme légèrement augmenté, assistance abdominale	Tachypnée et tirage costal net	
Vocalises	L'animal est silencieux.	Cessent si réconfort, plainte à la manipulation	Plainte spontanée	Cris incessants, Coma. Le chien crie plus facilement quand la douleur est externe.
Agitation	L'animal joue, est calme, a une activité cérébrale en dormant.	Pas d'activité cérébrale si endormit, agitation .	Dépression possible, mouvements fréquents, insomnie	Tremblements généralisés, hyperesthésie, grande agitation, automutilation.
Réactions	L'animal cherche le contact, la caresse.	L'animal est un peu déprimé et nerveux.	Se touche la plaie Reste couché, évite de bouger.	Animal immobile, urine, défèque, a un désintérêt pour l'environnement
Palpation de la plaie	Aucune réponse.	Essaie de se soustraire.	Plainte, tourne la tête pour regarder ; mouvements de langue comme pour avaler.	Tente de mordre, retrait, vocalises
postures	normale	Position de prière, couché en position anormale, ne tient pas en place…		
Appétit	normal	Animal mange peu et est difficile.	Animal commence son repas et s'arrête de suite	Anorexie

Tableau I : Les signes cliniques de la douleur. (13,24,66,106,109).

Les conséquences délétères de la douleur doivent également être connues afin de percevoir tout l'intérêt qui réside dans son traitement.

système	Facteurs physiopathologiques	Complications cliniques
Cardio-vasculaire	Tachycardie, hypertension, ischémie cardiaque, arythmie	Hémorragie, défaillance cardiaque, mort subite.
Pulmonaire	Décubitus prolongé, limitation des mouvements respiratoires, réticence à tousser.	Hypercapnie, acidose respiratoire, hypoxémie, atéléctasie, pneumonie.
Rénal	Atteinte de l'homéostasie liquidienne et électrolytique.	Diurèse diminuée, rétention liquidienne.
Immunitaire	Hypercortisolémie, anorexie, déficience immunitaire	Infections post-opératoires.
Gastro-intestinal	Anorexie, iléus, ulcères	Retard de convalescence, lipidose hépatique, hémorragies digestives
Métabolique	Augmentation du catabolisme protéique, diminution des apports, hypoxémie, troubles du sommeil	Retard de guérison, de cicatrisation.
Myo-arthrosquelettique	Non-usage du membre, insuffisance de l'amplitude des mouvements	Amyotrophie, retard de consolidation osseuse, ostéoporose, ankylose.
Posture, comportement	Tremble, urine, oreilles basses Défèque, siffle, prostré au fond de la cage, photophobie, posture sternale.	Difficulté de réalisation des soins, risque pour le personnel soignant !! hyperexcitabilité, automutilation.

Tableau II :Les Conséquences cliniques de la douleur (13,61,66,101,106).

●Comment scorer la douleur : aspect quantitatif.

La douleur est une expérience pour laquelle il n'existe pas de moyens simples de mesure. En outre, il n'existe pas de marqueur plasmatique spécifique permettant de quantifier l'intensité douloureuse. La nociception n'est pas équivalente à la douleur (43). En pratique, on ne parle pas de mesure mais d'évaluation de l'intensité douloureuse.

Des études ont montré qu'il existe une très faible corrélation entre les échelles subjectives et les échelles objectives d'évaluation de la douleur (18).

Les échelles subjectives pouvant être utilisées en médecine vétérinaire sont :

• L'échelle analogique visuelle (très utilisée en médecine humaine) : les patients déplacent un curseur sur une échelle de 0 à 100 pour évaluer leur souffrance entre : pas de douleur et douleur insupportable. En médecine vétérinaire, cette auto évaluation apparaît impossible. Les échelles analogiques visuelles peuvent être utilisées en médecine vétérinaire pour une hétéroévaluation. Cet emploi n'est cependant pas reproductible d'un observateur à l'autre (100).

• L'échelle descriptive simple consiste à classer la douleur observée dans une des 4 ou 5 catégories proposées : douleur absente, légère, modérée, sévère, insoutenable. Cette échelle apparaît peu sensible, peu précise, mais s'avère reproductible et validée en médecine vétérinaire (56,106).

Pour la douleur animale, un observateur (clinicien) est indispensable à la quantification de la douleur. L'hétéroévaluation est à l'origine d'une difficulté : la subjectivité de l'observateur. Ainsi, il est recommandé en médecine vétérinaire d'utiliser pour le diagnostic et l'évaluation de la douleur des échelles multifactorielles ou multidimensionnelles.

• Echelles multifactorielles ou multidimensionnelles :

Ces grilles inventorient divers signes cliniques et comportementaux évocateurs de douleur auxquels sont attribués un score (généralement entre 0 et 3). Le clinicien doit rechercher, chez l'animal suspecté comme douloureux, l'ensemble des signes et critères de la

grille. A la fin de son examen, le clinicien doit faire la somme des scores et dispose alors d'une valeur totale permettant de quantifier la sensation douloureuse.

Il existe différentes grilles multifactorielles développées notamment pour l'évaluation de la douleur post opératoire, mais aucune n'a à ce jour fait l'objet d'une validation. Cependant, ces échelles permettent de limiter la subjectivité de l'observateur pour classer la douleur animale en légère, modérée ou sévère et ainsi adapter l'analgésie à l'intensité douloureuse.

Cf annexe n°1 et annexe n°2.

Bernie Hansen recommande au sujet de la douleur opératoire que le clinicien (43) :

1) se concentre sur le bien être animal. Afin de satisfaire non seulement son éthique mais aussi ses clients.
2) n'attende pas l'apparition des manifestations de douleur avant de traiter. Quand une intervention est douloureuse, il importe de traiter la douleur précocemment.
3) réévalue régulièrement l'efficacité de l'analgésie mise en place et l'adapte si nécessaire.

D'un point de vue pratique, les risques associés à l'utilisation des analgésiques restent moins importants que ceux associés à une douleur persistante. Ainsi quand un doute subsiste sur le statut douloureux d'un animal, il est recommandé de traiter. Cependant, le praticien devra garder à l'esprit que les vocalises peuvent être absentes (18). En effet, un chien épuisé par la douleur, couché sur le côté, avec une respiration calme peut néanmoins être en douleur intolérable et ne plus pouvoir l'exprimer (66).

I.3.3) Origine de cette douleur post opératoire :

En période post opératoire, la douleur résulte pour l'essentiel des lésions tissulaires créées lors de l'incision de la peau, des muscles, des fascias, des ligaments, des os et des nerfs lésés. Ces dégâts tissulaires entraînent la libération de substances algogènes : la sérotonine, les prostaglandines, la bradykinine, l'histamine, les cytokines et la substance P qui abaissent le seuil de perception de la douleur en modifiant la perméabilité membranaire (17,40).

A la suite de ce processus initial, on observe trois types d'évènements :

- Des spasmes des muscles lisses et des muscles squelettiques qui augmentent la douleur qui résulte de l'activité de la corne ventro-latérale de la moelle épinière.
- Des modifications endocriniennes par la mise en jeu de l'hypothalamus (supra-segmentaire)
- Une expression émotionnelle de la douleur : qui est directement liée à la stimulation corticale.

La stimulation répétée des fibres afférentes conduit à une hyperexcitabilité des neurones de la corne dorsale dont les réponses sont amplifiées et prolongées (24). Tous ces mécanismes se mettent en place au cours de la chirurgie car la plupart des agents anesthésiques rendent l'animal inconscient mais n'empêchent pas le processus de nociception. L'hypersensibilité périphérique et centrale est à l'origine d'une prolongation de la sensation douloureuse et donc de la douleur post-opératoire (24,40).

Dans le cadre des soins post opératoires, il convient de mettre en place un traitement analgésique adapté. Ainsi confronté à une douleur modérée à sévère, le clinicien devra recourir à l'utilisation d'analgésiques puissants (classés palier II ou palier III selon l'OMS). Une analgésie efficace est un des éléments clef d'une récupération post opératoire rapide et confortable (46,61,74).

II) PRESENTATION DES MORPHINIQUES : GENERALITES, PHARMACOLOGIES COMMUNE ET SPECIALE.

II.1) Historique :

Le terme « opiacés » désigne des alcaloïdes dérivés de l'opium comme la morphine ou la codéine (27,86). Par extension, sont appelés opiacés ou morphiniques ou opioïdes ou morphinomimétiques (qui comprend cette fois les opiacés endogènes (39)) tous les médicaments ayant le même mode d'action que la morphine dont ils sont structuralement dérivés (27,39,86). Ils sont aussi parfois nommés narcotiques de par leur capacité à induire chez l'homme un état de narcose.

Papaver somniferum var Album (= pavot) est une plante originaire d'Asie mineure. Elle est cultivée en Chine, en Inde et en Egypte. Le pavot présente des capsides (fruits) contenant un latex blanc qui après avoir séché et bruni au soleil, donne l'opium. L'opium est utilisé depuis l'antiquité et à cette époque, on le connaissait déjà pour ses propriétés analgésiques et somnifères (en Mésopotamie, en Egypte, en Grèce, en Arabie et à Rome) (4,12,34,102). Galien au II ème siècle après JC utilisa l'opium dans une préparation officinale qui sera utilisée jusqu'au XIX ème siècle. Paracelse, au XVI ème codifie l'emploi thérapeutique de l'opium et Syndenhaum au XVIIème formule le laudanum. Les français : Derosne et Seguin ont les premiers étudié les constituants de l'opium en 1803.

La papaverine, un des alcaloïde de l'opium, est spasmolytique mais n'a pas d'action sur le système nerveux central. La narcotine est anti tussive et la narceine a peu d'activité pharmacologique. Seuls les alcaloides phénantréniques s'avèrent analgésiques (4).

La morphine semble avoir été isolée de la teinture d'opium en 1871 par Sertürner, pharmacologue allemand . Cependant, la date exacte de son isolement reste soumise à controverse (38,4,12) et sa structure chimique a été déterminée en totalité en 1923 (39). La morphine est un alcaloïde végétal dont le nom est dérivé de Morphé (dieu du sommeil) et qui réprésente 10 % du poids de l'opium. Même si sa synthèse complète a été réalisée en 1952, la morphine est toujours extraite de l'opium. En Europe, on l'extrait de l'oeillette (*papaver nigrum*) (103).

Depuis cette découverte, diverses modifications chimiques ont été réalisées pour obtenir des dérivés de la morphine ayant des effets indésirables limités. Différents dérivés ont ainsi été synthétisés comme la péthidine en 1939.

Il y a 20 ans, on ne connaissait pas l'existence de récepteurs aux opiacés. On a découvert les sites de liaison des morphiniques dans le cerveau en 1975. C'est à cette même date qu'ont été mises en évidence les met-enképhalines et la leu-enképhaline (12,44). A l'inverse de la morphine, les enképhalines sont 5 à 1O fois plus affines pour les sites δ que pour les sites μ . Cependant, l'administration de morphine active de façon non spécifique tous types de récepteurs opioides. Ce fait explique l'aspect très large des actions de cette molécule.

Les opiacés tels que la morphine, le fentanyl, l'oxymorphone, l'étorphine et d'autres sont utilisés en médecine vétérinaire depuis les années 6O (6).

Aujourd'hui les morphiniques constituent le traitement de choix, incontournable, pour les douleurs modérées à sévères (56,85). Les morphiniques sont classés parmi les analgésiques centraux même s'ils agissent à d'autres niveaux dans la transmission douloureuse (4,27,37). Ils se fixent de façon réversible sur les récepteurs de type μ et κ situés dans le cerveau et la moelle épinière où ils reproduisent l'action des endorphines et enképhalines endogènes. Bien qu'il existe maintenant de nombreux dérivés d'efficacité supérieure et présentant moins d'effets indésirables, la morphine reste la molécule analgésique de référence (10,17,38 ,40,53,68).

Il existe 24 alcaloïdes différents dans l'opium seule la morphine et la codéine présentent un intérêt médical en analgésie. Ces alcaloïdes peuvent être répartis en deux familles :

- **<u>Les dérivés de l'isoquinoléine</u> :**

Ces dérivés correspondant actuellement à *la noscapine* (narcotine), la *papavérine* et la *narcéine*. Dans l'opium on trouve aussi mais en très faible quantité la papavéraldine, la laudamine, la laudamidine, la laudanosine. Ces dérivés sont surtout spasmolytiques et peu analgésiques. Ils n'engendrent pas de dépendance physique (12).

- **<u>Les dérivés du phénantrène</u>** :

La morphine, la codéine, et la thébaïne sont les trois molécules majeures dérivées du phénantrène. Leurs propriétés sont voisines mais la morphine est plus active. La thébaine est la moins analgésique (4,12).

Ces alcaloïdes ont été largement utilisés en pharmacie, biochimie et chimie notamment pour élaborer de nouveaux analgésiques dépourvus des effets toxicomanogènes de la morphine. Seuls quelques uns des dérivés obtenus sont aujourd'hui employés en thérapeutique (10,12,45).

II.2) Effets des opiacés: éléments généraux de pharmacodynamie :

II.1.2) généralités et nature pharmacologique des opiacés :

Les morphiniques se classent en trois catégories en fonction de leur affinité et de leur activité sur les récepteurs opioïdes. On peut distinguer les agonistes purs, les agonistes-antagonistes, et les antagonistes purs. Ils se lient aux récepteurs pour produire une analgésie, une sédation, et une euphorie à des degrés divers (24,27,69,73).

Les agonistes purs ont une forte affinité pour les récepteurs opioïdes et induisent l'effet biologique associé à la stimulation de ses récepteurs. Les médicaments disponibles sont essentiellement des agonistes μ et κ. La morphine, la mépéridine, le fentanyl et l'oxymorphone sont des μ agonistes.

Les antagonistes purs ont eux aussi une forte affinité pour les récepteurs opioïdes mais ils ne les activent pas. Ils entrent en compétition avec les autres opioides et renversent leurs effets. C'est l'exemple de la Naloxone (Narcan *).

Les agonistes-antagonistes ont une forte affinité pour les récepteurs opioïdes mais ils ne les activent pas tous de la même manière. Ils sont surtout agonistes sur les récepteurs κ et entrent en compétition avec les agonistes purs. Ils se fixent sur les récepteurs μ, sans les activer. Les opioïdes mixtes peuvent donc être utilisés en tant qu'analgésiques ou pour renverser les effets d'un agoniste μ tout en gardant l'analgésie procurée par l'action sur le récepteur κ. Dans cette catégorie de morphinique, on retrouve le butorphanol, la pentazocine, la nalbuphine, la buprénorphine.

II.2.2) Les récepteurs aux opiacés et la séléctivité des morphiniques :

II.2.2.1) Les récepteurs opioides et leur action :

Les récepteurs μ, κ, δ ont été reclassés en OP1,OP2,OP3 (68). Les opioïdes agonistes entraînent des effets pharmacologiques complets et ont une activité de 1. Les agonistes partiels ou les agonistes-antagonistes ont une activité inférieure à 1 et les antagonistes ont une activité de 0.

• **Les récepteurs μ (12,69,70)** : ils sont situés essentiellement au niveau du cerveau. Ils ont pour ligands endogènes les béta-endorphines. La morphine et les morphiniques affins pour ce type de récepteur sont appelés les μ agonistes ou morphino-agonistes.

On peut distinguer les récepteurs μ1, responsables des effets analgésiques, des récepteurs μ2 qui entraînent une dépression respiratoire, une bradycardie, un myosis chez le chien, une inhibition de la motricité intestinale, une dépendance physique parfois même une euphorie (6). On ne connait pas à ce jour de substance dépourvue d'activité μ2. Des antagonistes purs existent pour les deux récepteurs à la fois. Par exemple, la naloxone et la pentazocine. Elles n'ont pas d'effet analgésique (23,38,40,45,56).

Les agonistes de ces récepteurs sont efficaces pour des douleurs somatiques superficielles (cutanée, pleurale) et surtout profondes (myo-arthro-squelettique).

•Les récepteurs κ et γ :

La stimulation des récepteurs γ est associée a une analgésie sans dépression respiratoire. On ne connaît actuellement aucun γ agoniste de synthèse. Les récepteurs κ stimulés sont à l'origine d'une sédation et d'une analgésie (surtout s'ils sont situés dans la moelle épinière) avec une dépression cardio-respiratoire moindre que celle induite par les μ agonistes.

Les deux types de récepteurs provoquent donc une analgésie, une dysphorie, une sédation. Ils entraînent aussi un myosis, une dépendance et une très légère dépression respiratoire (12,23,38,40,45,56,70). Leur ligand endogène semble être la dynorphine. Les agonistes exogènes sont la pentazocine, le butorphanol, la nalbuphine, la buprénorphine, la nalorphine. Les agonistes κ sont principalement indiqués en cas de douleur viscérale (101).

Il est possible de renverser l'analgésie engendrée par les agonistes des deux types en employant un antagoniste κ et un antagoniste μ standard tel que la naloxone. Les agonistes κ et μ semblent avoir des effets analgésiques additifs (38).

Les effets indésirables observés avec les agonistes κ s'avèrent moins importants que ceux rencontrés lors d'utilisation de μ agonistes (56).

• Les récepteurs σ :

Ils sont peu nombreux et responsables des effets hallucinogènes des opiacés. Leur stimulation est en outre associée à une tachypnée, une tachycardie, une mydriase, des mouvements incessants, une anxiété et une dysphorie. Ils engendrent également une hypertonie musculaire (23,38,40,69,70). On connaît mal leurs agonistes (45). La naloxone est un antagoniste σ.

On pense désormais que le récepteur σ ne remplit pas les conditions pour être considéré comme un récepteur aux opiacés (56,68). Il serait le lieu d'interaction des formes dextrogyres des drogues. Il n'apporte pas d'analgésie (6).

• Les récepteurs δ :

La stimulation des récepteurs δ engendre une analgésie (23). Les ligands endogènes tels que la leu-enképhaline et met-enképhaline sont des agonistes endogènes (6). Une interaction avec un agoniste δ entraîne une analgésie, une dépression respiratoire, une euphorie et une dépendance physique (38,56). La stimulation de ces récepteurs est à relier aux changements de comportements induits par les morphiniques (81).

Selon certains auteurs, il y aurait deux sous types de récepteurs δ : un serait étroitement associé avec les récepteurs μ et l'autre non. Cependant à ce jour cette hypothèse n'a pas été validée par la biologie moléculaire (69,70).

L'antagoniste est la naloxone mais il faut employer des fortes doses (45,56). Ces récepteurs opioïdes s'avèrent moins connus que les autres récepteurs.

• Les récepteurs ε :

Ces récepteurs opioides restent encore assez mal connus. Leurs stimulations auraient des effets sur le système nerveux autonome. Bien que controversé, il semble que leur ligand endogène soit la β endorphine(68)

II.2.2.2) Affinité des différents morphiniques pour les différents types de récepteurs :

type de récepteur / morphinique	μ	κ	δ
morphine	+++ agoniste	+agoniste	+ agoniste
pethidine	++ agoniste	+/- agoniste	+agoniste
méthadone	+++ agoniste	+++ agoniste	ND
sulfentanil	+++ agoniste	+ agoniste	ND
fentanyl	+++ agoniste	- agoniste	- agoniste
alfentanil	+++ agoniste	- agoniste	- agoniste
etorphine	+++	+++	+++
buprenorphine	+ agoniste partiel	antagoniste	+ /- antagoniste
butorphanol	+ agoniste partiel	++ agoniste	- antagoniste
naloxone	+++ antagoniste	+ antagoniste	+ antagoniste
oxymorphone	+++ agoniste	agoniste	agoniste
pentazocine	agoniste partiel	agoniste ++	antagoniste
nalbuphine	-- antagoniste	agoniste++	antagoniste +
nalorphine	--- antagoniste	+ agoniste	ND

Tableau III : affinité des morphiniques à leurs récepteurs. (24,44,68,73).

Légende : Un – indique : « faiblement » et un +++ indique : « beaucoup ».

ND= non déterminé.

II.2.3) Les effets analgésiques des morphiniques :

Les morphiniques sont analgésiques en agissant à la fois sur la physiologie et la psychologie de la douleur. Ils augmentent le seuil de perception douloureuse et engendrent une indifférence ou une plus grande tolérance aux stimuli algiques de par leur action notamment sur le système nerveux central (4).

Les morphiniques sont des opioïdes exogènes. Ils miment l'action des opioïdes endogènes en se fixant sur les récepteurs opioïdes présents notamment dans le système nerveux central. Leurs actions pharmacologiques recherchées sont principalement l'analgésie et la sédation.

Leur action se situe à trois niveaux : au niveau de la moelle épinière, du tronc cérébral et des centres supérieurs (37). Il existe une action directe sur la moelle épinière et une action indirecte qui fait intervenir les structures supra-spinales. L'action sur la moelle épinière apparaît comme la mieux connue.

Il a récemment été montré que l'action analgésique des morphiniques possède une composante périphérique. En effet, en administration tronculaire de morphine, on induit une analgésie locale expliquée par un mécanisme d'anesthésique local (imperméabilisation des canaux sodiques) et une stimulation des récepteurs morphiniques situés sur la membrane des neurones. Cette action périphérique devient évidente en cas d'inflammation car les processus inflammatoires induisent la présence de récepteurs au niveau des terminaisons nerveuses (68).

En tous les cas, toute drogue étant agoniste μ montre un effet analgésique. Le degré d'analgésie dépendra ensuite du fait qu'il soit agoniste partiel ou total.

L'analgésie résulte de l'interaction des morphiniques avec les récepteurs μ et κ. A l'inverse, les agonistes-antagonistes ou les agonistes partiels sont à l'origine d'une analgésie dose-dépendante (69,44).

•Les sites des récepteurs aux opiacés (38) :

La plus grande quantité de récepteurs opioïdes se situe autour des terminaisons des fibres C dans la lamina 1 et la substance gélatineuse (lamina 2 et3).

La morphine reproduit l'action des enképhalines en se fixant sur les interneurones inhibiteurs et induit alors une inhibition du message nociceptif. Les morphiniques ont, en fait, une action dépressive ciblée sur les réponses nerveuses secondaires à des stimuli nociceptifs : les réponses à des stimulations de faible intensité ne sont pas affectées. La morphine n'a pas d'action sur les fibres Aα, elle déprime plus l'activité des fibres Aδ et C.

Au niveau de la moelle épinière, les récepteurs opioïdes sont présents dans les couches les plus superficielles de la corne dorsale : plus précisément dans la zone marginale de Waldeyer (couche I) et dans la substance gélatineuse (couche II). Les neurones convergents sont plus largement répartis dans la couche V. Ils possèdent des arborisations dendritiques qui s'étendent vers les zones plus superficielles de la corne dorsale où se terminent la majorité des fibres C (62).

Stimulés, les récepteurs opioïdes activent des protéines G qui modifient l'activité de l'adénylate cyclase. Généralement, il y a une inhibition de l'adénylate cyclase (68). Cette inhibition interfère avec les transports transmembranaires de calcium et de potassium mais aussi avec la libération de neurotransmetteurs en pré-synaptique tels que l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, et la substance P. Ces récepteurs sont aussi impliqués dans l'hyperpolarisation membranaire par accroissement de la conductance du potassium. Il existe aussi des preuves expérimentales que les opiacés mobilisent le calcium intracellulaire par l'activation de la phospholipase C (68).

‣ Action analgésique au niveau de la moelle épinière :

Les morphiniques agissent au niveau pré synaptique en favorisant la dépolarisation des terminaisons des afférences primaires par l'ouverture des canaux potassium (μ et δ) et la fermeture des canaux calcium (κ). Ils freinent donc l'entrée de Ca dans les terminaisons des fibres C et empêche la libération des neurotransmetteurs activateurs (tachykinines, peptides, et acides aminés…)(38). Ce mécanisme repose sur les récepteurs μ et δ, pas sur les récepteurs κ. La réduction de la libération des neurotransmetteurs est analgésique. L'effet post-synaptique

des opioïdes s'exerce de façon indirecte par la mise en jeu d'interneurones inhibiteurs gabaergiques ou enképhalinergiques. L'action des morphiniques est assurée par le « Gate control » et l'inhibition des voies afférentes de la douleur. La stimulation des récepteurs opioïdes permet en effet la fermeture du portillon ce qui inhibe la transmission de l'influx nerveux le long de la moelle épinière. Cette analgésie médullaire est l'action recherchée notamment lors d'administration épidurale ou intrathécale.

- **Action analgésique périphérique** (38,24) :

Il existe de plus en plus d'évidence sur un rôle périphérique des opiacés exogènes. Des récepteurs opioïdes se situent sur les terminaisons périphériques des afférences primaires nociceptives. L'inflammation induit l'expression des récepteurs opioïdes normalement absents dans les tissus sains. C'est le cas des récepteurs μ et δ associés à ces effets ainsi que leurs ligands endogènes : la béta-endorphine et la met-enképhaline qui sont produites sur les sites d'inflammation par les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Ces récepteurs quand ils sont activés inhibent l'activité des nocicepteurs en inhibant l'adénylate cyclase et s'opposent à la propagation du potentiel d'action et à la libération de substances pro-inflammatoires (P) en activant les courants potassiques et en inhibant les courants calciques.

Cette analgésie périphérique par les morphiniques est particulièrement recherchée lors d'administration locale (en intra-articulaire par exemple).

- **Action analgésique centrale :**

•Localisation des récepteurs (38) :

Les récepteurs opioïdes se trouvent surtout au niveau du noyau du raphe magnus, de la substance grise, du noyau péri-aqueducal et du noyau péri-ventriculaire. Les types μ et δ ont été identifiés. Les récepteurs μ apparaissent prédominants dans ces régions nerveuses. On trouve également ces récepteurs dans des régions centrales comme le thalamus ou le cortex sensitif de même que dans le tractus solitaire. Cette localisation expliquerait la dépression respiratoire et l'inhibition de la toux observées avec les morphiniques. La présence de récepteurs opioïdes dans le locus coeruleus serait le support organique du phénomène.

• Modalité d'action :

L'action la plus connue est celle exercée sur le tronc cérébral, ainsi que sur les voies modulatrices descendantes. Deux hypothèses contradictoires s'affrontent pour l'effet de la morphine au niveau cérébral supérieur. La morphine pourrait soit renforcer l'action des neurones inhibiteurs descendants soit déprimer ces contrôles lorsqu'ils sont engendrés par la nociception (62,38,56). On aurait de nouveau le passage d'influx nociceptifs mais cela à des doses inférieures à celles qui affectent l'étage médullaire. C'est l'effet de contraste entre les deux activités de deux populations de neurones qui est à l'origine du déclenchement des processus liés à la douleur. Cet effet est certainement supra-spinal mimé en injectant de la morphine en intracérébral. A dose plus élevée, un mécanisme additionnel de réduction du contraste est apporté par l'effet spinal direct des morphiniques. Sur les centres supérieurs, l'action de la morphine reste mal connue. Elle semble empêcher la mémorisation de la douleur et inhibe le comportement spécifique d'espèce face à la douleur. En résumé, la morphine provoque une analgésie comportementale par action sur les centres nerveux supérieurs (37,56).

II.3) Eléments généraux de pharmacocinétique des morphiniques :

II.3.1) Absorption :

Par voie orale, les opiacés sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et certains pourraient être aussi absorbés à l'étage gastrique. Par voies intra musculaire et sous cutanée, l'absorption est complète. La morphine n'est pas absorbée par la peau intacte contrairement à d'autres morphiniques comme le fentanyl. L'absorption transcutanée dépend de la lipophilie des molécules (6). Les morphiniques sont faiblement liés aux protéines plasmatiques.

II.3.2) Métabolisme et excrétion :

Par voie orale la bio disponibilité des morphiniques reste faible sauf pour la morphine (20%) et l'hydromorphone (60%).

Les morphiniques sont transformés dans le foie principalement par glucurono ou sulfo conjugaisons. L'élimination se fait par voie biliaire avec un cycle entéro-hépatique. Une

faible fraction est éliminée par le rein (56,101). Les morphiniques subissent un fort effet de premier passage hépatique. Ainsi les animaux souffrant de troubles de perfusion, de shunts hépatiques ou de cirrhose ont une clairance des morphiniques diminuée (56,70).

Certains métabolites des morphiniques ont des effets analgésiques. La morphine-6-glucuronide métabolite de la morphine apparaît comme plus active que la morphine elle même. Cependant, son action analgésique n'a pas encore été rapportée chez le chien (69). Chez l'homme, 50 % de la morphine apparaît sous une forme 3-0 glucuronide dans l'urine. Le métabolisme rénal de la morphine n'existe pas chez le chien.

Le fentanyl pour sa part est éliminé en partie par le tissu pulmonaire. Le fentanyl et l'alfentanil subissent une désalkylation ou une déméthylation suivies de l'hydrolyse de la liaison amide. Les métabolites sont excrétés de façon dominante par les urines.

La buprénorphine est très fortement métabolisée, seulement 1% du produit initial est retrouvé dans l'urine ou la bile (6).

II.3.3) Paramètres de cinétique :

Les paramètres pharmacocinétiques des morphiniques utilisés en médecine vétérinaire n'ont pas toujours fait l'objet de publication chez le chien ou le chat. Les opiacés subissent généralement une distribution rapide dans l'organisme et présentent de grands volumes de distribution (Vd), une métabolisation et une élimination rapides. Les morphiniques se caractérisent souvent par des T ½ relativement courts et agissent dans la demi-heure. Mais certains comme le butorphanol ou la buprénorphine agissent plus longtemps (96).

Administrés en intra-veineux, les morphiniques ont un temps de demi-vie d'élimination court. La morphine présente un temps de demi vie de 1,1 à 1,6 heure et un Vd de 4 à 7 L/kg ainsi qu'une clairance de 5L/kg/h chez l'homme. Après une injection intra musculaire de morphine, l'absorption est rapide et le T ½ reste inchangé. Chez le chien le T ½ est de 1 heure et il est de 3 heures chez le chat auquel il manque certaines enzymes pour permettre la glucurono conjugaison.

Les opiacés ont généralement des Vd > 1 L/kg et la plupart du temps > 3 ou 4 L/kg. Très lipophiles, ils diffusent rapidement vers le système nerveux central après une intra-veineuse. De même, après une épidurale, l'oxymorphone diffuse rapidement vers la circulation périphérique (69).

Les études pharmacocinétiques ne peuvent cependant pas prévoir la durée d'action de tous les opiacés. La mépéridine par exemple agit si peu de temps que l'on pourrait mettre en doute son efficacité clinique. Pour certains autres morphiniques, la durée apparaît plus longue que celle prévisible : peut être parce que l'élimination à partir du LCR est plus lente que celle du plasma. Dans le cas de la buprénorphine, sa grande affinité aux récepteurs μ engendre une dissociation lente et donc une demi-vie d'élimination plus longue (56,68,69).

II.4) Les effets pharmacologiques des morphiniques autres que l'analgésie (3,17,45,106) :

Les effets indésirables des morphiniques chez les animaux domestiques sont le plus souvent extrapolés à partir de publications concernant l'homme. Ils devraient faire l'objet d'études plus spécifiques (101).

Dans ce chapitre, nous aborderons les effets indésirables typiques de la morphine et pour chaque opiacé nous nuancerons ces effets en les comparant à ceux de la morphine.

II.4.1) Action sur l'iris :

La morphine entraîne un myosis par stimulation des noyaux du nerf oculo-moteur commun chez le chien. Le myosis est maximal pour une dose de 2 mg/kg chez le chien. Chez le chat, on observe une mydriase qui résulte de la stimulation du système sympathique. Cette action concerne les μ et κ agonistes. Les ε agonistes entraînent une mydriase dans tous les cas (10,40,110,111).

II.4.2) Action sur la thermorégulation :

Lors d'administration repétée de morphine, il est possible d'observer chez le chien une hypothermie (10,40,111). En cas de relaxation musculaire profonde, cette hypothermie peut atteindre 3 à 4 °C. Elle repose sur une action μ agoniste.

Chez le chat, la morphine peut entraîner une hyperthermie. Cependant, cliniquement cette hyperthermie n'est que très rarement observée (6,111).

II.4.3) Action sur le système nerveux central (10,45,68) :

Les opiacés stimulent et dépriment le système nerveux central en même temps. Ces deux actions dépendent de la dose, de l'espèce et de la voie d'administration. Les effets sédatifs et narcotiques dominent chez le chien (ils sont dose dépendants). Chez le chat la sédation s'avère moindre sauf si le morphinique est associé à des tranquillisants tels que l'acépromazine (34,69,70). L'euphorie est caractéristique des μ agonistes (69). Les μ agonistes agissent sur l'anxiété et le stress. Ainsi, dans un environnement étranger, le patient apparaît en confiance. Cet effet s'avère très utile notamment pour faciliter les soins de l'animal (69,70).

Après une administration de morphine, le chat est plus enclin que le chien à l'excitation (dysphorie, hyperexcitabilité) (70). Cette particularité serait due à une distribution des récepteurs opioïdes dans certaines régions du cerveau. L'animal apparaît alors comme inquiet, il miaule, se déplace sans cesse (10,34). Cette dysphorie parfois observée en clinique a longtemps été confondue avec la folie morphinique du chat qui est observée lors de surdosage. Beaucoup d'articles parlent encore de la folie morphinique (2), idée reçue qui repose sur les travaux de Joel et Arnodts en 1925 (106).

Il n'est de toute façon pas recommandé d'administrer de la morphine par voie intra veineuse à un chat conscient (44). Ces effets de dysphorie peuvent être traités à l'aide de phénotiaziques (anti dopaminergique (70)) ou de butyrophénone (69).

Des réactions paradoxales (type excitation intense) chez le chien peuvent être également observées à partir de 10 mg/kg mais cette dose s'avère supra-thérapeutique (110). La morphine quand elle est bien utilisée n'engendre que rarement des phénomènes d'excitation chez les chiens ou les chats. Le butorphanol uniquement, injecté seul à des doses thérapeutiques semble pouvoir induire une dysphorie et un état de stress (69).

Ainsi, une étude montre que chez le chien 50 mg (dose suprathérapeutique) de morphine en sous-cutanée induit d'abord une agitation, une désorientation, puis du ptyalisme, des nausées, des vomissements, l'animal défèque puis son tonus musculaire fléchit, il se couche et s'endort. L'action dépressive résulte de l'effet sur le cortex cérébral. L'effet excitant est du à l'action sur l'hypothalamus encore mal élucidée qui aurait une composante dopaminergique, adrénergique ou gabaergique (34).

Pour conclure, chez le chien la morphine est légèrement sédative en IM à 1mg/kg et excitante en IV à 2 mg/kg (24). La sédation chez le chien peut être recherchée car elle aide à l'endormissement anesthésique et à la récupération post opératoire (56).

II.4.4) Action antitussive :

Les opiacés tels que la morphine ou la codéine ont une action antitussive. Les médicaments agissant sur les récepteurs κ et μ semblent être efficaces contre la toux. Il y a peu de rapports entre l'action antitussive et l'action analgésique (44,68) et les doses antitussives sont inférieures aux doses analgésiques (6,8,68). Par exemple, la codéine et le butorphanol ont des actions antitussives à des doses sub-analgésiques (44).

II.4.5)Action sur l'appareil respiratoire : (10,22,24,45,56,68,70,111)

La dépression respiratoire représente l'effet indésirable le plus à craindre avec les agonistes purs. Le chat semble très peu sensible à cette dépression respiratoire (34,56).

La morphine entraîne d'abord un halètement du à la hausse de la température corporelle puis une dépression profonde lorsque la température baisse. La respiration baisse en fréquence et en amplitude. Cliniquement, on constate une dépression des réflexes de toux et d'éternuements (aux faibles doses), une gêne des mouvements par rigidité musculaire et une bronchoconstriction par histaminolibération (37,44). Les morphiniques déprimment directement les centres bulbaires. Les centres respiratoires sont moins sensibles à la pression partielle de CO_2 dans le sang artériel (22,34,44). La respiration se ralentit et le volume courant diminue. A des doses élevées, des apnées peuvent apparaître à l'origine d'une mort par asphyxie.

L'hypoventilation est également aggravée par l'augmentation du tonus musculaire qui gêne les mouvements respiratoires. Elle est dose–dépendante. Une apnée peut être favorisée par induction anesthésique avec le thiopental. Dans ce cas, il convient de ventiler artificiellement l'animal et d'injecter en IV de la naloxone afin d'antagoniser la dépression morphinique.

En fait, des faibles doses de morphine ne diminuent pas le volume respiratoire et la consommation d'oxygène de plus de 10% (6).

Cet effet indésirable n'apparaît pas comme un problème clinique majeur chez les animaux, (24) à part en cas d'utilisation de fentanyl ou d'alfentanyl en per-opératoire. Ces deux morphiniques imposent le recours à une ventilation assistée. Cependant, leurs formes injectables font partie de la réserve hospitalière et ne sont donc pas disponibles en médecine vétérinaire (68).

Une étude portant sur cette éventuelle dépression respiratoire n'a pas conclu à une dépression significative mis à part une augmentation de la fréquence respiratoire et une réponse moindre au gradient de CO_2 lors de l'inspiration et une baisse du volume résiduel respiratoire (22).

Il faut ajouter que certains auteurs ont avancé qu'un animal douloureux respire plus vite et modifie sa respiration compensant ainsi la dépression respiratoire des morphiniques (sauf sous anesthésie générale). Certains auteurs n'ont en outre jamais observé de dépression respiratoire ou considèrent qu'elle ne survient que très rarement en médecine vétérinaire (8,10,22,24,45,56,66,68,69,70,111).

II.4.6) action sur l'appareil cardio-vasculaire :

(10,24,34,45,56,68,70,111)

Les effets des opiacés sur la sphère cardio-vasculaire sont variés. Ils dépendent de l'espèce, du morphinique employé, de la voie d'administration et du type de préparation. Ils apparaissent cliniquement peu marqués.

La morphine, le fentanyl et l'alfentanil induisent une bradycardie d'origine vagale, une hypotension par inhibition du tonus sympathique et une vasoconstriction coronaire (44). On a une dépression du nœud sino-atrial, un ralentissement de la conduction atrio-ventriculaire qui ne sensibilise pas le myocarde aux catécholamines (69,111).

La bradycardie (par action bulbaire et parasympathomimétique) et la vasodilatation (histaminolibération) sont les effets les plus couramment décrits (101) avec la morphine ou la mépéridine. La bradycardie peut être traitée avec des anticholinergiques (atropine, glycopyrollate). La bradycardie associée aux injections IV de fentanyl ou d'alfentanil apparaît souvent intense. La péthidine induit en outre une hypotension en particulier lors d'injection IV (histaminolibération)(44).

Le phénomène d'histaminolibération rencontré avec certains morphiniques pourrait expliquer la rougeur, le prurit et l'hypotension qui apparaissent parfois lors d'injection sous-cutanée ou épidurale. Les effets délètères de ce phénomène peuvent être contrés avec des H1 antagonistes (diphénydramine)(69,70).

Les injections de morphiniques n'induisent pas de dépression du myocarde et le débit systolique ne varie pas avec la plupart des opiacés, sauf avec la péthidine qui, même aux doses thérapeutiques diminue significativement l'inotropisme cardiaque (68).

L'immobilon * (association étorphine-méthotrimeprazine) encore commercialisé dans les pays anglo-saxons induit une hypotension et une bradycardie intense systématiquement (68).

En fait chez le chien l'action cardio-vasculaire des morphiniques est biphasique. La première phase se caractérise par une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle de manière transitoire puis s'installe progressivement une bradycardie et une hypotension, généralement de faible intensité aux doses thérapeutiques.

II.4.7) Action sur le système digestif (8,10,24,34,45,68,70) :

L'utilisation des morphiniques comme anti-diarrhéique apparaît historiquement comme une des premières utilisations de la morphine.

Deux molécules, qui ne traversent pas la barrière hémato-méningée sont employées comme anti-diarrhéiques. Ce sont le lopéramide (Imodium*) ou le diphénoxylate (Lomotil*) (69,70).

Sur la sphère digestive l'action de la morphine est biphasique. Après une stimulation initiale et une hypermotilité (salivation, nausées, vomissements, défécation) (56,44), elle tend à supprimer la motilité intestinale : apparaît alors une constipation. Les vomissements se produisent surtout à l'initiation d'un traitement à la morphine. Son action émétisante résulte d'une stimulation de la trigger zone. 5-10 minutes après une SC, elle peut faire vomir le chat (3,101) et le chien, particulièrement si les animaux sont vigiles (68,111). Cependant, les doses émétisantes s'avèrent beaucoup plus élevées chez le chat que chez le chien. D'un point de vue thérapeutique, il est possible de prévenir ces vomissements par une administration préalable d'anti-émétiques (métoclopramide). Soulignons qu'un animal douloureux en post-opératoire vomira rarement après une injection de morphine (69,70).

La morphine est spasmogène sur les tuniques circulaires. Elle renforce la segmentation rythmique, ralentit le transit car les mouvements péristaltiques sont diminués le long des petits et gros intestins (34). La morphine provoque un retard d'évacuation gastrique en favorisant des contractions spastiques du pylore et une hypersécrétion gastrique (10,34,69,70). Le contenu digestif se désseche. Le tonus du sphincter anal apparaît très augmenté.

Avec les agonistes partiels, l'effet digestif s'avère moindre (44). Le butorphanol ou la buprénorphine au contraire induisent une action anti-émetisante chez le chien. La péthidine a une action spasmolytique sur l'intestin due à son action anticholinergique (68).

L'augmentation du tonus du sphincter d'Oddi contre-indique l'utilisation des opiacés lors d'obstruction biliaire ou de pancréatite (69,101).

II.4.8) Action sur l'appareil urinaire :

L'utilisation de la morphine et des agonistes μ s'accompagne d'une diminution de la diurèse (libération accrue d'ADH contribuant à une éventuelle hypotension). Cliniquement cependant il est possible d'observer une miction à l'initiation de l'action de la morphine (24). Elle augmente également le tonus vésical (miction volontaire plus difficile) et induit un spasme urétral (37). Par contre, les κ agonistes inhibent le re largage de l'ADH et favorisent la diurèse.

Aux fortes doses, l'effet anti-diurétique peut être important. En pratique, il importe alors de surveiller l'apparition d'un éventuel œdème post opératoire ou d'un globe vésical (69). Ce problème ne semble pas être majeur en médecine vétérinaire (8).

II.4.9) Action sur l'appareil locomoteur :

Aux doses thérapeutiques les opiacés peuvent induire une diminution de l'activité motrice spontanée chez le chien et le chat.

II.4.10) Tolérance et dépendance : effet stupéfiant.

Il est rare d'utiliser des opiacés pour une période de plus de 4 ou 5 jours chez les animaux de compagnie. La tolérance ou la dépendance ne sont que rarement observées en médecine vétérinaire. Cependant, la dépendance peut se produire en cas d'utilisation prolongée chez les animaux cancéreux par exemple (8,24).

II.4.11) Autres :

La morphine peut engendrer une hyperacousie. Elle stimule également la libération de GH et d'ACTH chez le rat.

Elle induit une diminution de sécrétion de prolactine et des hormones gonadotropes (45).

II.5) Elements de pharmacologie spéciale des morphiniques:

Origine	DCI	Type	Efficacité analgésique
Alcaloïdes	Morphine(VO)	μ agoniste	1
	Morphine SC ou IM		2
	Morphine péridurale		10 à 20
	Codéine	μ agoniste	0,15
Dérivés hémisynthétiques	Diacétylmorphine	μ agoniste	1
	Oxycodone	μ agoniste	1,5
	Oxymorphone	μ agoniste	10 à 5
	Buprénorphine	σ et κ	30 à 75
	Nalbuphine	μ	1
	Nalorphine	μ, κ et δ	1
	Naloxone	antagoniste	1
Dérivés synthétiques	Lévorphanol	μ agoniste	5-7
	Mépéridine	μ agoniste	1/5-1/3
	Phénopéridine	μ agoniste	70
	Fentanyl	μ agoniste	100-300
	Sulfentanyl	μ agoniste	500-3000
	Alfentanyl	μ agoniste	10-30
	Méthadone	μ agoniste	1
	Propoxyphène	μ agoniste	0,1
	Tramadol	μ agoniste	0,1
	Pentazocine	σ et κ agonistes μ	0,3
	Butorphanol	σ et κ agoniste	5-8
	Etorphine	μ agoniste	10 000

Tableau IV : Les morphiniques .((17) d'après VIGUIER, 23,45,56,73,8)

II.5.1) Les agonistes opioides :

Ils sont caractérisés par un effet dose-dépendant. Une augmentation de dose approfondit l'analgésie et aggrave les effets indésirables. Les douleurs modérées à sévères constituent leurs indications principales.

Les agonistes faibles sont la codéine, la dihydrocodéine, le dextropropoxyphène et le tramadol. Les agonistes forts sont la morphine, l'oxymorphone, l'hydroxymorphone, la phénopéridine, le fentanyl, le sulfentanyl, l'alfentanyl, la péthidine . Leur indice thérapeutique est élevé. Ils ne présentent pas d'effet plafond. Ils ont une forte affinité pour les récepteurs μ et une affinité variable pour les récepteurs κ et δ.

Ils se révèlent particulièrement efficaces pour les douleurs dites somatiques superficielles (peau, plèvre) et profonde (musculo-squelettique ou ostéo-articulaire). Chez le chat, les agonistes morphiniques sont indiqués pour tous les types de douleurs viscérales (56,66).

III.5.1.1) Les morphiniques agonistes purs faibles :

•Tramadol (Topalgic*, Contramal*, Zamudol*) (57,100) :

Ces analgésiques sont considérés par l'OMS comme de pallier II. Ils sont indiqués lors de douleurs faibles à modérées (100).

▸ **Propriétés** : Le tramadol présente un effet μ agoniste de faible puissance (0,015). Il semble posséder en outre un effet α 2 agoniste. Il a des effets inhibiteurs sur la recapture de noradrénaline et de sérotonine (21). Le tramadol existe sous une forme galénique de gélule et d'injectable (non disponible en médecine vétérinaire). Il ne possède pas d'AMM vétérinaire (106).

▸ **Emploi** :Le tramadol est classiquement prescrit lorsque les animaux algiques sont rendus à leurs propriétaires. Le tamadol peut éventuellement être associé à des AINS lors de douleur modérée ayant notamment une composante inflammatoire importante.

▸ **Doses** : 0,25 à 5 mg/kg en 4 à 6 prises par jour (3). Pour les formulations galéniques dites à libération prolongée le tramadol doit être prescrit chez le chien à raison de 2 à 5 mg/kg

matin et soir. Par IV, l'action est obtenue en quelques minutes. Par voie orale, l 'analgésie est observée en 10-15 minutes (106). La durée d'action est de 4 à 10 heures pour les formes orales (106).

Effets indésirables : Encore mal identifiés en médecine vétérinaire le tramadol serait à l'origine de troubles neurologiques chez le chat. L'existence de ce type d'effet indésirable justifie l'utilisation de tramadol à faible dose dans cette espèce (56,100,106).

La codéine (méthyl morphine):

Propriétés : La codéine représente O,5% de la masse de l'opium. La formule est la même que celle de la morphine avec un méthyl en plus. Actuellement cette molécule est essentiellement produite par semi synthèse à partir de la morphine. Elle est 10 fois moins analgésique que la morphine (37). La codéine possède un effet dépresseur de la toux et peut donc être utilisée lors de chirurgie du larynx. Associée au paracétamol, la codéine engendre une bonne analgésie. Elle est utilisée en cas de douleur légère (4,56). Elle est également légèrement constipante. En médecine vétérinaire, son indication principale reste l'analgésie.

Métabolisme : Elle est rapidement métabolisée chez le chien. La moitié du principe actif est éliminée en 6 heures et toute la dose en 24 heures. Chez le chien, 50% de la codéine administrée sont éliminés sous forme de glucuronide dans l'urine. Lors de son métabolisme, environ 10% est transformé en morphine chez l'homme mais cette conversion limitée de codéine en morphine n'est pas observée chez le chien. Les particularités métaboliques du chat font que la codéine est contre indiquée dans cette espèce (56,70).

Doses : 0,5 à 4 mg/kg par voie orale toutes les 6 heures environ (6,70,100). La codéine existe sous diverses présentations orales à 15, 30 et 60 mg et sous forme de sirop à 5 mg/ml (70). Chez le chien, il est possible d'employer l'association codéine (6O mg) + paracétamol (3OO mg) en comprimés à la dose de 1 à 2 mg de codéine/kg toutes les 6 à 8 heures. Chez le chien on peut prescrire ½ comprimé de la combinaison de 10 à 30 mg de codéine avec 300 à 500 mg de paracétamol toutes les 8 heures sans risque (100). Cependant chez le chat ces associations contenant du paracétamol sont formellement contre indiquées . (70,100).

▸ **Effets indésirables** : les effets indésirables observés avec la codéine concernent essentiellement des sphères digestive et respiratoire. Cependant, leurs incidences et leurs intensités s'avèrent moindre que celles observées avec la morphine (100).

Remarque : La **dihydrocodéine** n'est pas employée dans les douleurs aiguës (100). Elle présente une action longue et un délai d'action élevé. La littérature vétérinaire ne fait pas mention de son utilisation pratique.

•Le dextropropoxyphène (Antalvic) (37,40) :

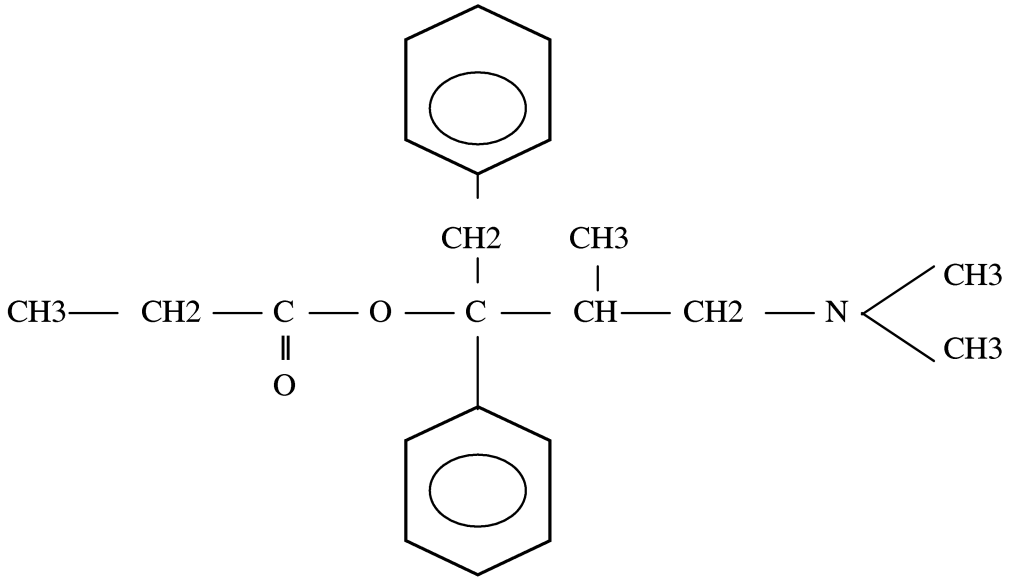

Figure V : formule chimique du dextropopoxyphène (formule développée).

▸ **Propriétés** : Il est commercialisé en France sous forme de chlorhydrate de dextropropoxyphène (Antalvic*).

Il est non narcotique et n'induit pas d'accoutumance.

Il est moins analgésique que la morphine (environ 1O fois moins) et 200 fois moins affin pour les μ récepteurs que la morphine.

Il est structurellement similaire à la méthadone (6,100). Il n'a pas d'AMM vétérinaire (3). Le dextropropoxyphène est parfois considéré comme un analgésique de palier I ou de palier II.

▸ Pharmacocinétique (52) : Le pic de concentration plasmatique est atteint en 2 heures environ après une prise par voie orale, en 3O minutes après une IM et il est quasi instantané après une IV. Le T ½ est de 14 heures. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (8O%) et se concentre dans les tissus adipeux.

La biotransformation est surtout hépatique et l'excrétion est essentiellement biliaire sous forme libre et conjuguée (52). Il est efficace en 20-40 minutes (106) et son action dure 6 à 10 heures (100,106). Sa métabolisation hépatique est à l'origine de sa contre indication chez le chat déficient en capacité de glucuronoconjugaison. Son emploi chez les carnivores domestiques est limité à l'espèce canine.

▸ Emploi : On l'utilise lors de douleurs viscérales modérées (56) et pour contrôler durablement des douleurs continues (101). Associé au paracétamol (diantalvic*) il procure une bonne analgésie centrale et périphérique.

▸ Doses : Chez le chien, le dextropropoxyphène peut être prescrit à la dose de 4 à 6 mg/kg/j en 2 ou 3 prises, soit un demi à un comprimé d'Antalvic pour 1O kg/jour en deux ou trois prises (100,106). Selon les auteurs la dose de dextropropoxyphène apparaît très différente, certains recommandent (52) 5-15 mg/kg, d'autres 4-6 mg/kg toutes les 8 heures en voie orale. Chez le chat il est contre indiqué(106).

▸ Effets : A dix fois la dose thérapeutique, il est possible d'observer une dépression respiratoire, des vomissements, un myosis, des vertiges et une tachycardie. Des convulsions ainsi que des hallucinations peuvent survenir. Lors d'intoxication, une assistance respiratoire, une administration de Naloxone (Narcan*) en IV et de diazépam sont recommandés.

Les effets indésirables digestifs sont peu fréquents et bénins. Le dextropropoxyphène est contre indiqué chez l'insuffisant hépatique ou rénal. Une précaution d'utilisation est également décrite chez les sujets prenant des sulfamides hypoglycémiants (56,100).

● l'Apomorphine :

Obtenue par traitement chimique de la morphine par un acide minéral. L'apomorphine est moins puissante que la morphine. Elle est très active sur la trigger zone. L'apomorphine

est un puissant émétisant utilisé lors d'intoxications (4). Les indications vétérinaires de l'apomorphine sont sans rapport avec l'analgésie.

II.5.1.2) Les morphiniques forts μ agonistes :

Ces morphiniques sont selon la classification de l'OMS des analgésiques de palier II ou de pallier III.

•La morphine (68) (chlorhydrate) = Morphine Aguettant, Morphine Cooper, Morphine Lavoisier, Morphine Méram* :

▶ **Présentation, propriétés** : La morphine est le chef de file des opioïdes. C'est un opiacé naturel se présentant sous la forme d'une poudre blanche, amère, peu soluble, cristallisée (12).

La morphine est un agoniste μ. Elle est efficace, sûre d'utilisation car son index thérapeutique est élevé. Son coût est remarquablement faible et elle n'a pas d'effet plafond. En médecine vétérinaire, la morphine est l'analgésique de référence lors de douleurs de nature et d'intensité variées et surtout lors de douleurs sévères, sourdes et permanentes (8,44,55,86,111). Sa mauvaise réputation clinique chez le chat date de l'expérience toxicologique réalisée par Joel et Arndts publiée en 1925 qui avaient observé à 20 mg/kg des troubles graves du comportement (folie morphinique).

La morphine est psychodysleptique (euphorisante et anxiolytique). Elle supprime l'appréhension chez le malade qui tolère alors mieux la douleur, l'environnement et les soins (103). La morphine n'a pas d'AMM vétérinaire (106).

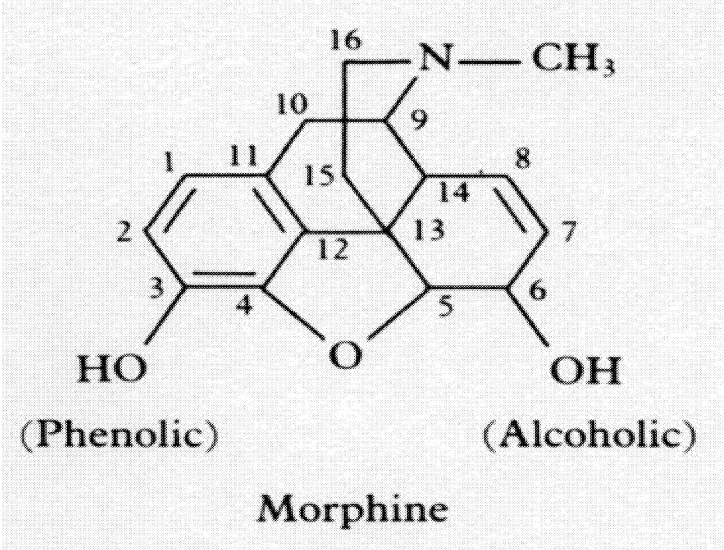

Figure VI :Formule chimique développée de la morphine. (4,6,34,53)

Chimiquement, l'acétylation de la morphine produit l'héroine qui a les mêmes propriétés analgésiques que la morphine mais dont les effets de toxicomanie en interdisent l'utilisation (53). Un changement sur le groupe hydroxy-phénolique réduit les capacités analgésiques, les effets de dépression respiratoire et le potentiel constipant (6) (codéine). Une substitution sur le groupe OH amplifie les effets de narcose et de dépression respiratoire. Une substitution sur n'importe lequel des groupes hydroxyle diminue les pouvoirs émétisants (codéine et oxymorphone).

‣ Pharmacodynamie, pharmacocinétique (53) **:**

Bien qu'étudiée chez l'animal, les principales données pharmacocinétiques de la morphine ont surtout été publiées pour l'homme.

Le pic de concentration plasmatique après une IV est immédiat et apparait après 3O minutes à la suite d'une injection IM. Le T1/2 après une IM est de 2 heures. Il est de 1 heure après une IV (70). La morphine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (40-50%) et présente une faible liposolubilité. Elle est largement distribuée dans l'organisme.

La biotransformation est hépatique par glucuronoconjugaison et donne le 6 glucuronide (70) métabolite plus actif que la morphine. L'excrétion est rénale, à 9O % sous forme conjuguée et l'élimination est rapide (90% en 24 heures) (111).

La morphine persiste plus longtemps dans le liquide céphalorachidien que dans le plasma. Les chats ne métabolisent pas aussi rapidement la morphine que les chiens ainsi le rythme d'administration est différent chez ces deux espèces. Chez le chat la morphine est bien tolérée. Sa demi vie est de 3 heures comparée à une heure chez le chien (44). Les effets thérapeutiques sont maximaux après une heure et ils durent 6-8 heures chez le chat. 65% de la morphine est éliminé après 24 heures (55).

Barnhart et all. ont étudié la biodisponibilité de l'administration par voie rectale. Non associée à un premier effet de passage hépatique, la voie rectale pourrait être à priori associée à une plus grande efficacité thérapeutique. Cependant, leur étude montre qu'il n'y a pas d'avantages thérapeutiques significatifs à employer la morphine par voie rectale (2).

La morphine traverse le placenta et une dépression respiratoire pourra de ce fait être observée chez les nouveaux nés (4).

‣ Utilisation lors d'analgésie systémique (24) :

L'effet de la morphine par voie systémique est dose dépendant. Son action est spinale et supra-spinale. La voie parentérale reste la voie privilégiée en médecine vétérinaire.

IM : cette voie est associée à une absorption rapide et complète. L'effet se prolonge de 4 à 6 heures (111). En pré-anesthésie, à la dose de 0 ,3 mg/kg elle assure 7 heures d'analgésie post-opératoire à la suite d'une arthrotomie chez le chien (24). A la dose de 0,1 à O ,2 mg/kg par IM ou SC elle induit une analgésie de 6 à 8 heures chez le chat sans effet excitateur (101).

SC : cette voie est très pratique et l'administration SC apparaît la voie la plus utilisée. La bio disponibilité SC est légèrement plus faible et le pic plasmatique plus tardif par rapport à la voie IM : 30 à 45 minutes après l'injection pour une durée (6) de une à deux heures. A l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, la voie SC est la voie la plus employée en post opératoire toutes les 4 heures chez le chien et toutes les 4-6 heures chez le chat. Selon l'intensité douloureuse, la morphine est administrée à raison de 0,05-0,1 mg/kg toutes les 4-6 heures chez le chat et à la dose de 0,1-0,2 mg/kg toutes les 4 heures chez le chien.

IV : La voie intraveineuse reste la voie privilégiée pour administrer la morphine en pré et per opératoire. A l'ENVT, la morphine (chlorhydrate) est administrée en IV à raison de 0,1 à O,2 mg/kg toutes les une à deux heures durant la chirurgie.

A l'origine d'une durée d'action plus courte, la voie veineuse reste peu utilisée car elle est en outre à l'origine d'une histaminolibération et une hypotension marquée. Cependant, l'histaminolibération s'avère dose–dépendante et reste sans repercussion clinique nette aux

doses inférieures à 0,4-0,6 mg/kg. Lors de douleur très intense, la morphine peut être perfusée en continu.

Voie orale : encore peu utilisée en médecine vétérinaire, la voie orale est associée à une faible bio disponibilité de la morphine.

Par cette voie, la morphine s'utilise à la dose de 1 à 5 mg/kg toutes les 4 à 6 heures bien que sa bio disponibilité ne dépasse pas 20%. La morphine sulfate est disponible sous forme de sirop, comprimés, et de gélules selon les formulations (normales ou prolongées), le nombre de prises quotidiennes est compris entre 1 et 6 prises (70).

La **voie rectale** : reste peu pratique en médecine vétérinaire et sans bénéfice (24).

Les voies locales : intra-pleurale et intra-articulaire sont possibles. La morphine est peu liposoluble. Elle requiert donc un contact prolongé avec les nerfs pour agir. Ainsi le délai d'apparition en intra-articulaire est de l'ordre de 30 à 40 minutes chez le chien. Contrairement aux articulations, la plèvre est très vascularisée et la morphine s'avère vite absorbée ce qui limite sa fixation aux terminaisons nerveuses (93).

▸ Doses :

Le chlorhydrate de morphine, est recommandé à des doses comprises entre 0,1 et 5 mg/kg (IM et SC) toutes les 4 heures chez le chien (73) et entre 0,05 et 0,5 mg/kg chez le chat (SC, IM) toutes les 4 à 8 heures (15,44,55,73,79,106). Elle agit en 15-30 minutes (15).

En IV, les doses recommandées sont comprises entre 0,05 et 0,5 mg/kg et entre 0,1 et 1 mg/kg/h en perfusion.

En intra articulaire : 1-5 mg dilué dans 5-10 ml de NaCl O,9%. Elle agit en 30-50 minutes pendant 8-1O heures (15).

Le sulfate de morphine (Moscontin*, Kapanol*, ActisSkenan*) par voie orale est recommandé à la dose de 2-5 mg/kg par voie orale et agit en 30 minutes pendant 4 à 10 heures selon la formulation administrée (15).

▸ Effets indésirables :

Chez le chien, on observe parfois une brève période d'excitation après une administration parentérale pendant laquelle l'animal s'agite sans arrêt, salive, puis présente des nausées, vomit, et défèque. Par la suite, la morphine inhibe la motilité intestinale, l'analgésie et la sédation s'installent (55,79). La morphine peut euphoriser le chat à forte dose.

On se reporte ici au paragraphe sur les effets indésirables décrit dans le chapitre II 4°). Ils sont typiques de la morphine et à nuancer chez les autres opiacés.

Les effets indésirables respiratoires de la morphine sont plus importants que les effets cardiovasculaires. Une histaminolibération par la voie IV est décrite mais dépend de la dose et de la vitesse d'administration (79). Elle produit une sédation légère à modérée chez les carnivores domestiques. Si elle est administrée à un animal non douloureux on assiste à un halètement, une bradycardie, et des vomissements (15).

Elle induit une élevation de la pression intra crânienne (86).

Précautions : L'atropine (0,05-0,1 mg/kg) et les anticholinergiques permettent de prévenir les effets gastro-intestinaux (salivation et sécrétions bronchiques) (6,55). La dose létale chez le chien est de 110 mg/kg. Une utilisation prudente est conseillée chez les insuffisants rénaux et hépatiques, chez les animaux choqués ou lors de chirurgie oculaire. Elle induit une élévation de la pression intra-crânienne(86). Les nouveaux nés, les animaux âgés ou débilités s'avèrent souvent plus sensibles à la morphine dont les doses peuvent être réduites. L'urémie, les toxémies, les convulsions, les chocs hypovolémiques constituent des contre indications (6,102).

La méthadone (Dolophine* ou Amidone*) (6,73) :

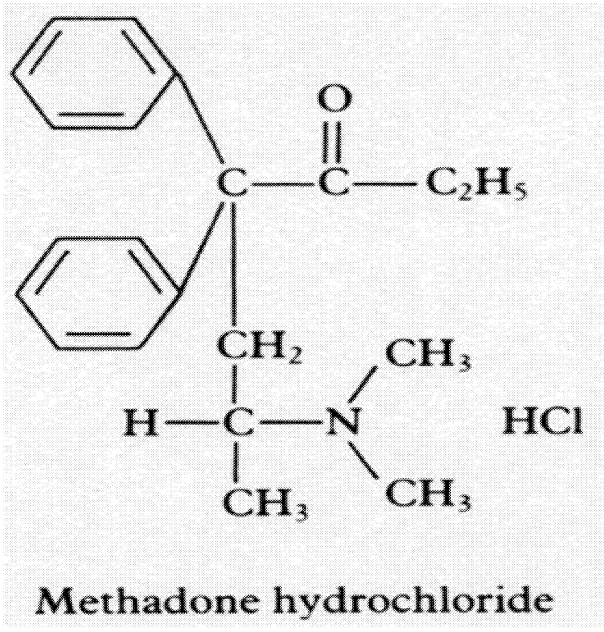

Figure VII :Formule chimique de la méthadone. (4,6,53)

▸ **Propriétés**: la méthadone est un agoniste μ ayant une action identique mais plus durable que la morphine (4,6). Elle a une puissance analgésique comparable à celle de la morphine de 1 à 1 ,5 (100) (3 pour le 6).

Peu employée en médecine vétérinaire française, elle reste utilisée dans les pays anglo saxons et en Belgique. Chez l'homme la méthadone est prescrite lors de cures de désintoxication des héroinomaniaques ou cocainomanes.

▸ **Pharmacocinétique** : Elle est rapidement absorbée après une administration IM ou SC. L'absorption par voie orale est quasiment la même qu'en IM ou SC. Métabolisée au niveau hépatique, la méthadone est majoritairement excrétée dans la bile. Elle agit en 10-20 minutes.

▸ **Emploi et doses :** En pré-anesthésie notamment, avant une induction par des barbituriques, la méthadone permet de diminuer la dose d'induction de moitié (6).

En pré anesthésie la méthadone est utilisée à raison de 1,1 mg/kg en SC.

En association avec de l'acépromazine, de la médétomidine ou de la xylazine la méthadone permet d'obtenir une sédation profonde chez les carnivores domestiques (68). Ses effets peuvent être antagonisés par la Naloxone (6). En analgésie, la méthadone peut être administrée par voies SC ou IM à raison de 0,11 à 0,55 mg/kg (6,73,100) chez le chien et 0,1 à 0,3 mg/kg chez le chat. L'administration doit être renouvelée toutes les 2-5 heures chez le chien et toutes les 3-5 heures chez le chat (28,44,73,100).

▸ **Effets indésirables :** Ils sont moins importants que ceux induits par la morphine (6, 8, 46). La méthadone n'induit pas de vomissements chez le chien. Elle engendre moins d'histaminolibération et peut être administrée en IV (8,73). Elle accroît le tonus des muscles lisses intestinaux et sphincteriens. Elle est anti-tussive (4) et engendre moins de sédation que la morphine(44). Elle entraîne peu de dépression respiratoire (100). Il est décrit chez le chat des crises convulsives. Des études complémentaires seraient nécessaires pour évaluer sa sécurité d'emploi et son efficacité chez le chien (6).

●La péthidine (en Europe) ou mépéridine (Dolosal*, Démerol*) :

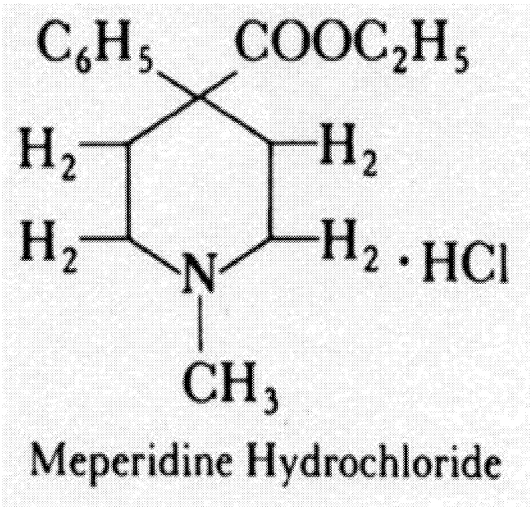

Figure VIII :Formule développée de la mépéridine (6,34,53)

▸ **Propriétés :** la péthidine ou mépéridine a été le premier opioide synthétique réalisé en recherchant une structure atropine-like et spasmolytique (86,44,79,86). Elle est 5 fois moins puissante que la morphine (15,53,55,70,73,79,86).

▸ **Pharmacologie, métabolisme** : La péthidine est résorbée rapidement après une administration parentérale. Elle est métabolisée par le foie. Elle est peu biodisponible par voie orale et subit un effet de premier passage hépatique. Chez le chien le T ½ après une IV est de 0,75 heure et le Vd est de 2,4 L/kg. Son T ½ est de 0,7 heure chez le chat (90). Puisqu'elle est rapidement éliminée on l'emploie plus en pré-anesthésie qu'en post opératoire (6). Elle est hyperthermisante chez le chat. Ce phénomène est dose dépendant. Elle agit rapidement en moins de 10 minutes (55) et possède une courte durée d'action d'environ 45 minutes chez le chien (4,55). En raison de sa courte durée d'action la péthidine est indiquée chez les patients instables (15). On l'emploie chez les insuffisants respiratoires (brachycéphales par exemple).

▸ **Emploi:** On peut l'administrer en IM ou en SC (3,8,15,37,40,73). Elle agit très rapidement après une IM (68).

Elle procure une bonne analgésie et possède un puissant effet antispasmodique (utile dans le cadre de l'urolithiase féline)(66,101). Son action rapide, dénuée d'effets indésirables importants en fait un bon analgésique en néonatalogie et gériatrie. Son action analgésique est

fortement potentialisée par les AINS (56). Il est possible de répéter 3 fois par jour son administration sans risque (55).

Certains auteurs (3) soulignent que sa puissance analgésique est telle que son emploi n'est pas toujours suffisant en période post opératoire. Chez le chat, l'efficacité de la péthidine est controversée, et il convient d'éviter les fortes doses (45).

▸ **Doses** : En pré anesthésie, la péthidine s'utilise à la dose de 2,5 à 6,5 mg/kg chez le chien. En post opératoire, il est recommandé d'administrer la péthidine à la dose de 3,5-10 mg/kg en IM ou 10-15mg/kg en SC toutes les 1-3 h chez le chien (3,15,24,28,45,55,73,79). Chez le chat il est recommandé d'utiliser 3,5 –10 mg/kg en IM ou 10-15 mg/kg en SC toutes les 2-3 h (6,44). Les doses supérieures sont préconisées lors d'administration sous cutanée (biodisponibilité inférieure). Une dose de 2 mg/kg par voie IV assure une analgésie post-opératoire de 36 à 39 minutes (24) et 4,4 mg/kg en IM chez le chien toutes les 3-6 heures assure une bonne analgésie post opératoire (6). Elle agit en 15-20 minutes (15,90).

▸ **Effets indésirables** : La péthidine a moins d'effets indésirables digestifs que la morphine (6,8,44,55,56,70,86,101). Elle réduit la quantité de salive et de sécrétions respiratoires (6,44,86). En général, elle a moins d'effets indésirables que la morphine et convient mieux aux femelles gravides que la morphine (4,6). Il est cependant possible d'observer une bradycardie, une hypotension et une broncho-constriction. (6). D'un point de vue pratique, les administrations IM ou SC sont connues comme étant douloureuses. En raison de ses propriétés histaminolibératrices une hypotension peut être observée après une administration en IV (3,15,56,73,86). Cet effet indésirable explique que l'emploi en IV de la péthidine n'est pas recommandé.

▸ **Toxicité** : avec une dose de 20-30 mg/kg en SC, on provoque des convulsions que l'on peut contrôler par du pentobarbital. La naloxone antagonise la dépression respiratoire induite par ces doses élevées de péthidine (6,55).

•L'oxymorphone (19,23,24,40,45,56,70)(Numorphan*):

▸ **Propriétés :** L'oxymorphone est un morphinique semi-synthétique non distribué en France. Elle est dix fois plus analgésique que la morphine (6,7,15,70,73,76,79) et présente moins d'effets indésirables. En médecine vétérinaire, l'oxymorphone est recommandée en

néonatalogie, en gériatrie et en orthopédie. Elle s'avère plus couteuse que la morphine (56,86). En raison d'une incompatibilité chimique l'oxymorphone ne doit pas être mélangée dans la même seringue que les barbituriques.

▸ **Doses et emploi :** Très fréquemment, l'oxymorphone est utilisée en pré-anesthésie et en post-opératoire sur les douleurs modérées à sévères (24,56,86). Elle est efficace et son action est prolongée (86). Elle est recommandée en cas de douleur myo arthrosquelettique (3). Elle est également efficace contre la toux (19).

Elle agit 4 à 6 heures (15,86). Son action apparait en 2O minutes après une administration IM.

Chien : O,O5 à O,4 mg/kg (6, 79) par les voies IM, IV, SC. Il convient de ne pas dépasser 4 mg au total (45). L'injection peut être répétée toutes les 2-6 heures (15,28,73,79). Par voie IV à la dose de 0,2 mg/kg elle assure une analgésie de 152 minutes (24,76). En IM à 0,15 mg/kg l'analgésie peut s'étendre jusqu'à 5 heures.

Chat : O,O1 à O,4 mg/kg (28,73,79) IM, SC et O,1mg/kg en épidurale (3). La durée d'action est de 2 à 12 heures (3,28,45,73,79).

Pour renverser ses effets, la dose minimale appropriée de Naloxone semble être de 0,01 mg/kg en IV ou 0,04 mg/kg en IM (15).

Dans le cadre de la pré anesthésie, employée seule, l'oxymorphone ne semble pas être suffisamment sédative. Cependant la sédation peut être optimisée par une association de l'oxymorphone avec l'acépromazine (neuroléptanalgésie)(6,7).

▸ **Effets indésirables :** L'oxymorphone entraîne une faible dépression respiratoire et cardiovasculaire, une sédation légère, parfois une hypothermie (15,56,73,76,79,111). Elle induit une tachypnée, une bradycardie (employer un anticholinergique), des troubles de la motilité gastro intestinale, voire une hyperacousie (24,76,86). Les effets indésirables augmentent avec la dose (3,19). La bradycardie peut même être accompagnée de blocs auriculo-ventriculaires prévenus par une administration d'atropine à la dose de 0,02 mg/kg. Ces effets indésirables peuvent être révérsés par la naloxone, le butorphanol ou la nalbuphine (6). L'histaminolibération induite est moindre qu'avec la morphine (15,70,73,111). Elle est également moins émétisante que la morphine (15).

•L'hydromorphone (Dilaudid*, Sophidone*) (6,56,73,75) :

▸ **Propriétés**: seule la forme orale est disponible en France pour la médecine vétérinaire. Elle est 5 à 7 fois plus puissante que la morphine et est aussi puissante que l'oxymorphone dont c'est un isomère beaucoup moins cher (75). Les données vétérinaires sur l'hydromorphone restent très parcellaires.

▸ **Emploi et métabolisation**: on peut l'utiliser en pré médication, à l'induction, et en post opératoire (75). Elle agit 12 heures à la suite d'une administration per os. Son T ½ est de 2,65 heures. Elle est métabolisée par le foie (75).

▸ **Doses** : On emploie l'hydromorphone à la dose de 0,05 à 0,2 mg/kg chez le chien uniquement (75). En IM, SC, IV, elle agit en 40-60 minutes pendant 2 à 12 heures. Certains auteurs recommandent des doses en SC de 1,1 à 2,2 mg/kg chez le chien (15,73,75).

En pré médication, on l'utilise à la dose de 0,1 mg/kg avant des procédures douloureuses (75).

Pour l'induction de patients à risque, il est possible d'associer l'hydromorphone (0,05-0,2 mg/kg) à du diazépam (0,02 mg/kg). Cette combinaison rend généralement possible l'intubation endotrachéale de l'animal. On peut aussi l'employer pendant l'entretien anesthésique après une induction au diazépam/kétamine par exemple. L'hydromorphone peut être administrée en IV si une analgésie rapide est nécessaire car elle ne produit pas d'histaminolibération (75).

▸ **Effets indésirables** : ils sont comparables à ceux de la morphine et de l'oxymorphone. L'hydromorphone entraîne une sédation importante, une dépression respiratoire, et possède une action anti-tussive. Il est possible d'observer une bradycardie et des vomissements. Avec ce médicament, les cas de globes vésicaux ou de constipation sont rares (sauf lors d'emploi prolongé). Elle n'entraîne par contre pas d'hypotension si elle est injectée en IV (75).

• L'alfentanil :

L'alfentanil est un dérivé récent du fentanyl. Il présente une action ultra-courte : de 2 à 5 minutes. Il est réservé à l'usage hospitalier en France. On l'utilise en IV uniquement pour une analgésie intra-opératoire (en bolus ou en infusion IV).

Il a un faible t ½, un faible Vd et une clairance rapide.

Il est potentiellement dépresseur respiratoire et induit une bradycardie aux doses thérapeutiques. Il est recommandé de prévenir la bradycardie avec un anticholinergique en pré-opératoire tel que l'atropine ou le glycopyrrolate. Il est utilisé en bolus avant une induction anesthésique de barbituriques ou de propofol. L'alfentanil possède un effet d'épargne anesthésique élevé (56,68). Les données vétérinaires sur ce morphinique de nouvelle génération restent parcellaires.

• Sulfentanil (68) :

Le sulfentanil est un analogue thiamyl du fentanyl. Il possède un grand potentiel analgésique.

Sa durée d'action est intermédiaire entre celle du fentanyl et celle de l'alfentanil (56). Il a moins d'effets indésirables que ces deux derniers (56,86). Les effets cardio-vasculaires ou respiratoires sont les mêmes que ceux du fentanyl et son utilisation a été décrite chez le chien.

Une forme à libération prolongée devrait apparaître prochainement sur le marché européen (15,56).

Non disponible pour la médecine vétérinaire française, le sulfentanil a été utilisé avec succès pour l'induction ou l'entretien anesthésique de chien insuffisant cardiaque décompensé.

•Le fentanyl (23,24,37,40,68) (Sublimaze*, Durogesic*) :

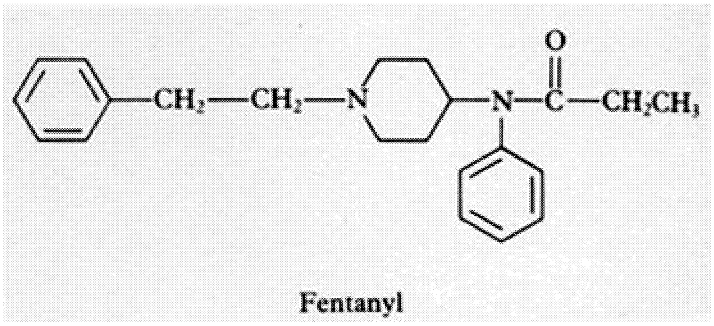

Figure IX : Structure chimique du fentanyl (4,12,96)

▸ **Propriétés :** le fentanyl est environ cent fois (4,6,15,24,55,70,86) (1OOO pour le 37) plus puissant que la morphine à doses égales. Il est agoniste et agit sur les récepteurs μ, κ, et δ (6). Il est plus cher et moins sédatif que la morphine (56).

▸ **Métabolisme et pharmacologie :** il est métabolisé par le foie par hydroxylation et désalkylation. La voie principale d'élimination est la voie urinaire et accessoirement la voie fécale (36). Il est fortement lié aux protéines plasmatiques. Il est plus liposoluble que la morphine d'où une action d'apparition rapide mais de courte durée (6). Il a un faible poids moléculaire, est légèrement basique, passe facilement à travers la peau et la barrière hématoméningée (36). Cette liposolubilité est à l'origine du développement d'une forme galénique transdermique.

▸ **Pharmacocinétique :** son action est très rapide par IV (5 minutes) ou IM (10 minutes) (55). La durée d'action du fentanyl est de 15 à 3O minutes par voie IV et 30-60 minutes après une administration IM chez le chien (44,86). Sa courte durée d'action limite son utilisation en post opératoire. Son Vd est de 3-5L /kg et son T ½ est de 2-4 heures (96).

▸ **Emploi**: en médecine vétérinaire, le fentanyl reste très utilisé dans le cadre de neuroleptanalgésie ou de narconeuroleptanalgésie . Il peut être associé au dropéridol ou au diazépam pour induire une anesthésie générale (4,6).

Administré en bolus intra-veineux ou par perfusion ; le fentanyl peut être utilisé pour la gestion intra-opératoire de la douleur. Il a une action d'apparition très rapide mais de courte durée (56,86,111). Son action courte durée le rend impropre à soulager les douleurs post-opératoires à moins de l'employer sous forme de dispositif transdermique ou de perfusion continue (24). Ces timbres cutanés, initialement conçus pour la médecine humaine ont été appliqués aux animaux et la concentration plasmatique atteinte est élevée. On peut également l'utiliser en voie péridurale à la dose de 6 µg/kg. Dans ce cas, il assure 20 minutes d'analgésie efficace des membres postérieurs avec peu d'effets indésirables. Associé à la lidocaïne, son effet apparaît très prolongé (24).

▸ **Doses :** Le fentanyl s'utilise à une dose de 0,001 à 0,008 mg/kg chez le chien et 0,002-0,003 chez le chat en IM,SC,IV toutes les 20-30 min. Certains auteurs ont décrit une utilisation à 5 µg/kg suivie d'une perfusion à 3-6 µg/kg/h chez le chien et 2-3 µg/kg puis 2-3 µg /kg/h chez le chat. Sous forme de timbre cutané, le fentanyl est employé à raison de 2 à 4 microgramme/kg/h. (36,44,73).

Commercialisé dans tous les pays d'Europe sauf la France, le fentanyl peut être associé avec du dropéridol (Innovar) : fentanyl 0,4 mg/ml (2 µg/kg) et dropéridol :2O mg/ml (1 mg/kg) et s'utilise à raison de 1 ml/ 7-10 kg en IM et 1 ml/10-20 kg en IV. Cette combinaison procure une analgésie et une sédation de 1 heure (6,24,55). Il est conseillé l'emploi contemporain d'atropine (6). Cette association peut aussi être employée chez le chat à la dose de 1 ml pour 9 kg en SC. Innovar* est utilisé chez les chats et chiens pour la neuroleptanalgésie ou la sédation (55,68).

▸ **Les effets indésirables** : il a été observé avec le fentanyl une rigidité musculaire, des défécations, une hypersalivation (55,86), une hyperacousie (55), un myosis chez le chat (89) ainsi qu'une bradycardie prononcée (55), une hypotension, des nausées, des vomissements et une hypothermie (6,15,24,36,56,86,89). Certains auteurs recommandent de ne pas l'associer aux barbituriques. Il n'entraîne pas de libération d'histamine(15). La dépression respiratoire serait dose dépendante. Cette dépression est marquée en per-anesthésie à la dose de 2 µg/kg IV (24). Il n'est pas dépresseur du système nerveux central chez le chat (89). La salivation et les défécations ainsi que la bradycardie peuvent être prévenues avec de l'atropine sulfate (0,05 mg/kg) (55,86).

Pour réverser ses effets, on peut injecter de la naloxone ou un agoniste-antagoniste (15).

L'utilisation de fentanyl doit être prudente chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, chez les patients âgés ou de petite taille. Dans le cadre de l'utilisation des timbres cutanés, la présence d'une hyperthermie accélère la libération et la diffusion du produit (36).

•La phénopéridine : (37,40,56) R14O6 vet ND*

▸ **Propriétés :** La phénopéridine est le seul agoniste pur qui ait été commercialisé en France avec une AMM vétérinaire. Elle n'est aujourd'hui plus commercialisée. Elle est 40 à 70 fois plus puissante que la morphine et est très efficace contre les douleurs sévères d'origine musculo-squelettique ou ostéo-articulaire. Morphinique proche du fentanyl, la phénopéridine est 25 à 5O fois plus puissante que la morphine. Dans le cadre de la neuroleptanalgésie, la phénopéridine peut être associée à du droleptan (dropéridol). La durée d'action est de 45 minutes.

▸ **Doses :** chez le chien et le chat la phénopéridine s'administre à raison de O,2 à O,4 mg/kg par les voies IM, IV.

•La dextromoramide: palfium ND(4O)*

▸ **Propriétés, emploi :** la dextromoramide est 5 à 3O fois plus puissante que la morphine et dérive de la méthadone. Son action est très rapide. Elle agit deux minutes après une injection sous cutanée et a une durée d'action de 4O minutes. Son élimination est urinaire et elle peut être administrée par voie orale. Les données vétérinaires concernant ce morphinique apparaissent très parcellaires.

▸ **Doses :** : chez le chien et le chat on l'emploie à la dose de O,5 mg/kg par les voies IM,IV.

▸ **Effets indésirables** : elle engendre une dépression respiratoire potentialisée par les barbituriques. Elle peut provoquer des nausées, des vomissements et de la constipation.

- **L'étorphine (34) :***(M99) (Immobilon*)

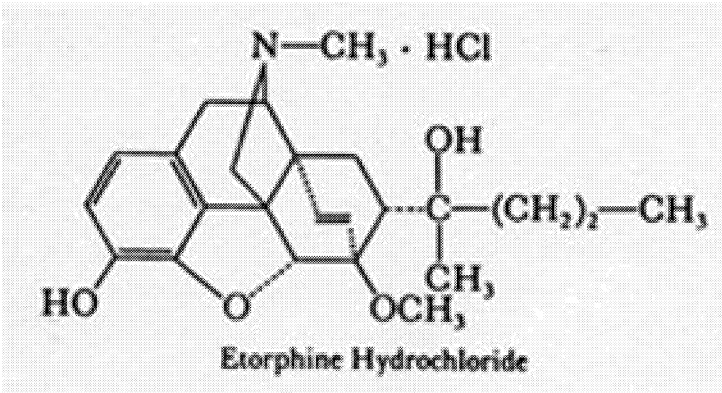

Figure X : Formule chimique de l'étorphine. (4,6,34)

Descriptif : l'éthorphine est un dérivé semi synthétique de la thébaïne, alcaloïde de l'opium. Elle entraîne une immobilisation rapide d'un animal, une sédation et une analgésie importante (6). L'activité immobilisante est 1000 fois supérieure à celle de la morphine et son activité analgésique est 10 000 fois supérieure (4,6,34). Elle entraîne une puissante dépression du SNC avec une analgésie autorisant toute chirurgie. Les vétérinaires anglo-saxons employent cette molécule en routine sur tous les animaux. Pour une radio ou une castration de chat par exemple, l'emploi seul de cette molécule serait suffisant pour une manœuvre douloureuse rapide sans nécessiter d'induction anesthésique sensus stricto.

Cette molécule n'est pas disponible en France. L'étorphine n'est plus commercialisée hors des pays anglo saxons européens.

Pharmacologie spéciale : l'étorphine se caractérise par une large distribution tissulaire. La Cmax est obtenue après 20 minutes par voie orale. Elle possède une excrétion fécale rapide.

Elle est 20 fois plus spécifique des récepteurs opiacés que la morphine (4). Chez le chien, il est recommandé d'utiliser l'étorphine associée à un neuroleptique. L'étorphine peut être associée avec des phénothiaziques comme l'acépromazine, la méthotrimépazine= Immobilon*…). Le méthomimétique potentialise les effets immobilisants et antagonise en partie les effets parasympathicomimétiques de l'étorphine comme la bradycardie. La combinaison utilisée est : de l'étorphine à la dose de 7,5 mg/kg et de la méthotriméprazine en IM à la dose de 6 mg/kg. Les effets débutent en 2 à 5 minutes et durent trois heures. On

observe une bradycardie transitoire, une légère dépression respiratoire et une hypothermie (4,34).

▸ **Effets indésirables** : Une bradycardie, une hypotension, une dépression respiratoire, un opisthotonos, un tremor musculaire, une mydriase et une hypothermie, ainsi qu'une dépression de la toux sont des effets indésirables observés avec l'étorphine. Elle est très sûre d'emploi car son index thérapeutique est de 9000. Elle engendre moins de vomissements que la morphine et moins d'excitation chez le chien au début (4,6).

▸ **Réversion** : Les effets recherchés et indésirables peuvent être reversés par la dinorphine. On peut aussi employer de la cyprénorphine ou de la nalorphine en IV. La diprénorphine est employée à 30 mg/kg et la réversion est obtenue dans la minute chez le chien (6).

▸ **Précautions :**l'étorphine apparaît très dangeureuse pour l'homme. De nombreux vétérinaires sont morts par une mauvaise manipulation. Lors d'ingestion accidentelle il importe d'utiliser de préférence la Naloxone chez l'homme. Les accidents sont fréquents et explique que ce morphinique ne soit que peu utilisé hors de certains pays d'Europe.

II.5.2)Les agonistes partiels :

Le seuil thérapeutique des agonistes partiels est élevé. Les effets indésirables sont marqués chez l'homme. Ils sont indiqués pour les douleurs sévères somatiques ou viscérales. Ils ont une forte affinité pour les récepteurs μ mais une activité intrinsèque plus faible que les agonistes purs. D'un point de vue général, les agonistes partiels ont une action prolongée par rapport à la morphine (8,56,66).

- **La nalorphine :**

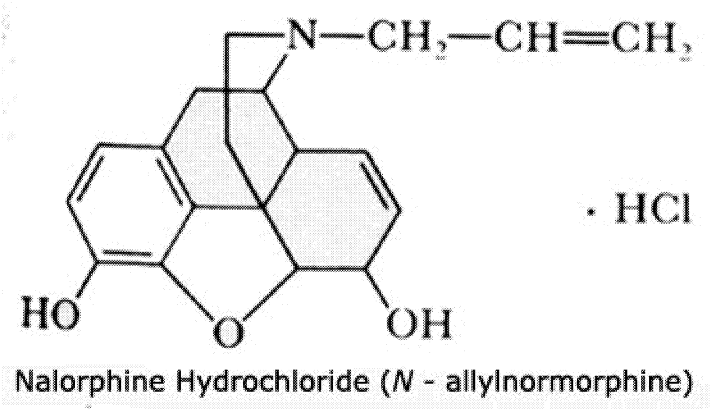

Figure XI : Formule chimique de la nalorphine (34).

Elle a une activité agoniste sur les récepteurs κ et nulle ou antagoniste sur les récepteurs μ. Certains auteurs (9) considèrent la nalorphine comme un agoniste partiel μ et antagoniste κ.(4,34,53)

Action, emploi : la nalorphine engendre une analgésie avec moins d'effets indésirables que les agonistes purs mais présente un effet plafond. Au delà d'une certaine dose, les effets indésirables augmentent mais pas l'analgésie. La nalorphine s'avère surtout utilisée comme antagoniste de la morphine. (4,34)

Dose : on l'emploie à la dose de 11 à 22 mg/kg toutes les 2 à 3 heures. Son action analgésique se met en place en 10-40 minutes après une administration par les voies IM ou SC (15).

Effets indésirables : Une dysphorie, des hallucinations et des nausées ont été observées (4,34,54).

•Buprénorphine (Temgésic*, Buprenex*,Subutex*) (24,68,70,73) :

Les vétérinaires français ne peuvent pas encore se la procurer (56). On l'utilise pourtant couramment aux USA et en Grande-Bretagne. Les situations cliniques dans

lesquelles les vétérinaires français sont confrontés à la buprénorphine sont pour l'essentiel des cas d'intoxications.

La formule chimique est très proche de celle de la méthadone dont elle dérive. Elle est 30 à 75 fois plus puissante que la morphine (4,70).

▸ **Pharmacodynamie** : Elle est plutôt agoniste κ (6,15).Certains auteurs considèrent la buprénorphine comme agoniste partiel μ et antagoniste κ. Elle est métabolisée par glucuronoconjugaison et le principal métabolite est presque totalement éliminé par la bile (6).

Elle a une activité retardée puisqu'elle active lentement les récepteurs. Elle met 45 à 60 minutes pour agir après une IM, SC (15,44,56,73) et 30 minutes après une IV (90) . Elle a une action longue durée : de 4 à 12 heures (3,34,44,45,56,68,70,73,90,111). La longue durée serait due à sa lente dissociation de ses récepteurs (6,70).

Le T 1 /2 est très long chez le chien (environ 42 heures). Le Vd est grand, la clairance est modérée. Per os, la biodisponibilité de la buprénorphine est très faible (entre 3 et 6 %). Elle aurait une courbe d'action en cloche impliquant un effet analgésique plafond (56).

▸ **Emploi** : Elle se révèle cliniquement aussi efficace que la morphine pour la gestion des douleurs orthopédiques post-opératoires ou pour les chirurgies de convenance (56,90). Cependant certains auteurs la considèrent moins efficace que la morphine, le fentanyl et l'oxymorphone (15). Indiquée surtout en post opératoire chez le chien pour sa longue durée d'action, la buprénorphine est aussi indiquée lors de douleurs modérées (6,15,45). D'un point de vue pratique, il est recommandé d'administrer la buprénorphine en pré opératoire afin d'obtenir une analgésie efficace en période post-opératoire. Une utilisation par voie épidurale a été décrite et permet d'obtenir une analgésie d'une durée de 18 à 24 heures (90).

▸ **Doses** : La buprénorphine s'emploie chez le chien et le chat à des doses comprises entre O,OO5 à O,O2 mg/kg par les voies IM,IV,SC,PO (3,6,15,28,37,73) toutes les 6-12 heures (28,73). A 1O μg/kg, elle soulage la douleur consécutive à une arthrotomie durant 7 heures (24).

▸ **Effets indésirables** : Des cas de dépression respiratoire bien que rares ont été décrits en médecine vétérinaire. Ces dépressions apparaissent différées par rapport à l'administration. La buprénorphine n'est pas antagonisée par la naloxone car l'affinité pour les récepteurs est très forte (24,73). La buprénorphine permet en cas de surdosage de

morphine de diminuer la dépression respiratoire. On rapporte des cas de bradycardie et de sédation (6,24,70,111). Elle n'apparaît pas responsable de libération d'histamine. La buprénorphine résiste aux propriétés antagonistes de la nalbuphine chez le chien (24). Elle a peu d'effets systémiques.

II.5.3) Les agonistes- antagonistes :

Les agonistes- antagonistes sont des opiacés qui ont : soit un effet agoniste partiel envers un récepteur opioide narcotique, soit une activité différente selon les sous-types de récepteurs.

D'une manière générale, ils ont un effet agoniste sur les κ et des effets agonistes partiels voire antagonistes sur les récepteurs μ. Leur usage se limite à des douleurs viscérales légères à modérées. Ils présentent un effet analgésique plafond qui malgré leur sécurité d'emploi limite leur efficacité et leur utilité clinique. Ils antagonisent également partiellement ou complétement les agonistes purs. Ils présentent des risques limités en cas de surdosage (45,56).

• **La pentazocine (fortal*, talwin*) (24,37,40,45).**

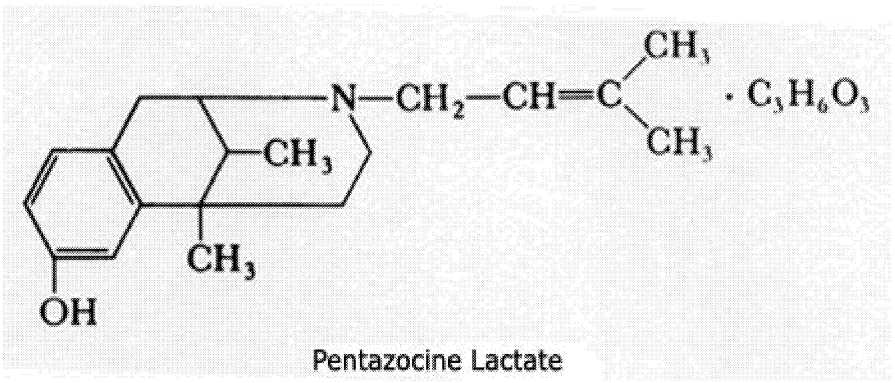

Figure XII :Formule chimique de la pentazocine (6,53) .

La pentazocine est un agoniste κ et un antagoniste μ faible (6). Certains auteurs (15) considèrent la pentazocine comme un agoniste μ et un antagoniste κ. Plus couteuse que la morphine, elle est quatre fois moins analgésique (79).

▸ **Métabolisme :** La durée de l'analgésie est fonction de la dose (6). Le pic plasmatique se produit après 15 minutes par voie SC ou IM chez le chien et après une heure chez le chat (86). Le T ½ est de 22 minutes chez le chien et 97 minutes chez le chat. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (6). Le plafond analgésique est obtenu par la voie IV pour une dose de 0,8 mg/kg chez le chien et 0,1 mg/kg chez le chat. On l'emploie à la dose de 0,8mg/kg en SC dans les deux espèces (15).

▸ **Utilisation** : on l'emploie surtout en pré-anesthésie car elle n'induit pas de sédation profonde. Elle est recommandée chez des animaux jeunes ou âgés. Il est également possible de renverser son action. Une étude comparative avec la péthidine a révélé que celle ci était plus efficace lors de chirurgies thoraciques et des extrémités mais que la pentazocine était meilleure en cas de chirurgie ophtalmique (6). Comme elle a un effet plafond , son emploi est limité aux douleurs faibles à modérées. On peut antagoniser les μ agonistes par son effet antagoniste et dans cette indication elle apparaît plus efficace que le Butorphanol (15,56).

▸ **Doses :** Potthoff et Carithers l'ont utilisée avec succès chez le chat à la dose de O,75 mg/kg en IV et ont obtenu une analgésie viscérale de 22 minutes. A 1,5 mg/kg, l'analgésie viscérale dure deux heures (79). Chez le chien, ces auteurs ont employé la pentazocine à 1,5 et 3 mg/kg toutes les 2-3 heures et ont observé une ataxie et une dépression (6,79).

Aux doses de 1,6 à 3,5 mg/kg par voie IM, la pentazocine s'est révelée aussi efficace que la morphine en post-opératoire. Son action dure 3 heures (24). Elle est utilisable chez le chien et le chat à la dose de 1 à 4 mg/kg en IM,SC,IV toutes les 2-6 heures (15,28,56,73). Le délai d'action est de 10-20 minutes.

▸ **Effets indésirables :**

La pentazocine est hypotensive durant une courte période. Elle est également légèrement dépressive respiratoire (6). La pentazocine présente peu d'effets indésirables. Du ptyalisme, une mydriase, des signes d'ataxie accompagnés d'une faible dépression du SNC à la dose de 3 mg/kg ont été décrits (24,79,83).

•Butorphanol (Torbugésic*,Torbutrol*,Stadol*,Morphasol*) (6,24,45,56,68,70)

▸ **Propriétés:** Le butorphanol est très employé en Grande-Bretagne et aux USA comme agent de pré-médication ainsi qu'en post-opératoire (67,106). Le butorphanol est un morphinique synthétique (100). Non disponible en France, le butorphanol est commercialisé avec une AMM vétérinaire dans tous les pays européens et nord américains.

Le butorphanol est un agoniste κ, faible antagoniste μ (6,44,54,76,86,101) et il a une affinité faible pour les récepteurs ε (54,111). Selon certains auteurs, le butorphanol est un agoniste μ et un antagoniste κ. En pratique vétérinaire, on l'utilise pour ses propriétés agonistes. Il est 5 à 8 fois plus analgésique que la morphine et engendre peu d'effets indésirables quelle que soit l'espèce (6,15,54,76,79). Il présente un effet analgésique plafond.

▸ **Pharmacodynamie, métabolisme** : Il est complètement absorbé après une IM ou une SC et le pic plasmatique est atteint en 3O-45 minutes (68,86). Il est lipophile. Le T ½ est court (1 à 2 heures). Il peut être administré par les voies IM,SC,IV,VO et par voie épidurale. Il est métabolisé par le foie, excrété par les reins et très peu par voie fécale (54).

▸ **Emploi :** Le butorphanol peut être utilisé en pré anesthésie avec ou sans tranquillisant pour soulager des douleurs viscérales faibles à modérées per et post opératoire mais sur des durées relativement courtes : de 30 à 150 minutes (6,15,56,101,106). Son action sédative est synergique avec celle de l'ACP à la dose de 0,02 à 0,05 mg/kg ou la xylazine à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg en IV (3,15,99). Il est bien toléré chez le chat à des doses ne dépassant pas 0,2 mg/kg (3,7) et certains auteurs évoquent que l'analgésie induite par le butorphanol dure plus longtemps dans cette espèce (5 heures) (56).

Il est très employé pour les pancréatites et les péritonites chimiques (111).

On observe un effet plateau pour les propriétés analgésiques. Chez le chien, l'étude de Sawyer et all. de 1991 montre qu'une dose de O,4 mg/kg en sous cutanée engendre une analgésie viscérale plus longue qu'une dose deux fois plus élevée. Parmi les indications du butorphanol son pouvoir antagoniste sur les récepteurs μ peut être mis à profit pour antagoniser les effets indésirables des morphiniques agonistes purs (24).

▸ **Doses** : chez le chien et le chat, le butorphanol s'utilise à une dose comprise entre O,1 et O,8 mg/kg par les voies IM,SC,IV toutes les 2-4 heures (8,15,28,45,54,73,79) et toutes

les 3-6 heures chez le chat (47).Chez le chat, le clinicien privilégiera les doses les plus faibles, surtout en IV (79). Le butorphanol agit en 10-20 minutes (15). La dose optimale semble être de 0,2 mg/kg (75). Le butorphanol est disponible en forme orale (comprimé) aux Etats unis et s'emploie à la dose de 1 à 4 mg/kg toutes les 1 à 4 heures (70) ou 0,5 à 1 mg/kg 2-3 fois par jour (6).

En pré anesthésie, en combinaison avec les anesthésiques xylazine-kétamine ou acépromazine-kétamine, le butorphanol augmente la relaxation musculaire et l'analgésie per et post opératoire. Il peut être utilisé à la dose de 0,4 mg/kg (99).

La dose plafond est proche de 0,8 mg/kg par voie IM,SC ou IV (54,69).

Une perfusion IV n'est pas recommandée, car certains auteurs ont décrit une dépression cardio vasculaire importante (54).

‣ **Effets indésirables** : Le butorphanol engendre une bradycardie et une dépression respiratoire moindres que celles des morphiniques μ agonistes (3,24,54,76,86,101). Il n'est pas sédatif chez le chat (56). Il est anti-émétique et antitussif (cent fois plus puissant que la codéine) (6,15,54,56,79). On peut aussi si nécessaire l'employer comme antagoniste μ lors de surdosage tout en gardant les propriétés analgésiques κ (101). Il n'engendre pas d'histaminolibération en IV(15,73). Il déprime la sécretion d'ADH et possède un effet diurétique important.

•Nalbuphine (Nubain*) :

‣ **Descriptif, formule** : La nalbuphine est un opioïde légèrement moins puissant que la morphine (24). C'est un agoniste-antagoniste semi-synthétique ayant une structure chimique proche de celle de l'oxymorphone (7,36). Elle est κ agoniste et μ antagoniste(6,44). Sa puissance analgésique reste limitée et la nalbuphine est considérée comme un analgésique de palier II.

‣ **Métabolisation :** elle est métabolisée par le foie(6).

‣ **Emploi**: Elle est très efficace en post-opératoire et procure une analgésie viscérale de bonne qualité chez le chat pendant environ 3 heures(6). La nalbuphine est en outre indiquée pour ses propriétés antagonistes (0,16 mg/kg IV). Elle permet de renverser les effets

sédatifs et cardiovasculaires (bradycardie) de l'oxymorphone (0,1 mg/kg IV) chez le chien (24). Elle possède un effet analgésique plafond, engendre une sédation minimale et peu d'effets systémiques.

▸ **Doses** : chez le chien, la nalbuphine peut être administrée à la dose de O,5 à 2 mg/kg par les voies SC,IM,IV(45) toutes les 3-4 heures (28). Son pouvoir analgésique semble identique à celui de la buprénorphine (1O µg/kg). Chez le chat, une dose comprise entre O,2 et O,45 mg/kg (SC,IM,IV) toutes les 3 heures est décrite (28) .

▸ **Effets indésirables** : Elle a des effets indésirables faibles sur les systèmes respiratoires et cardiovasculaires et engendre peu de sédation (6,73). Elle a pour particularité d'être douloureuse à l'injection (44).

II.5.4)Les anti-morphiniques (6,27,37,40,45,68,86)= les antagonistes.

Les morphiniques antagonistes purs sont la naloxone (Narcan*) et la Diprénorphine (M5O-5O*). On peut aussi dans une certaine mesure employer des agonistes partiels (Nalorphine, Levallorphan) ou des agonistes-antagonistes (butorphanol, nalbuphine)(6) qui permettent d'antagoniser notamment les effets indésirables des morphiniques µ agonistes.

II.5.4.1) La naloxone :

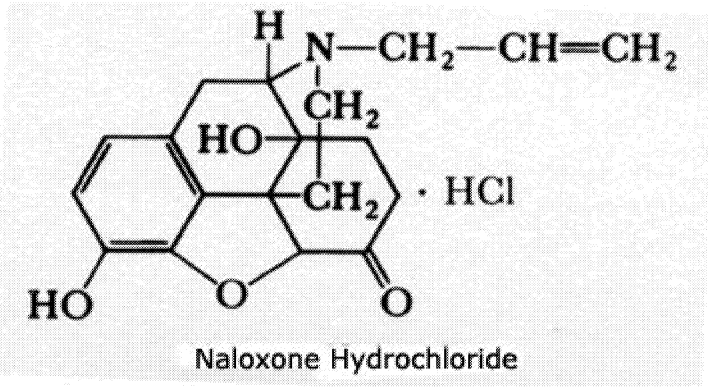

Figure XIII :Structure chimique de la naloxone (6,34).

▸ **Description :** La naloxone n'a pas d'action analgésique. Elle antagonise la dépression respiratoire induite par les agonistes μ (6). La naloxone est un dérivé chimique de l'oxymorphone. Elle est antagoniste μ à faibles doses. Des doses plus élevées permettent d'antagoniser les récepteurs κ. La naloxone n 'a pas d'action sur les σ récepteurs (6,24). Elle est 10 à 30 fois plus puissante que la nalorphine. A dose élevée, la naloxone possède des propriétés dopaminergiques (6). Elle agit en moins de deux minutes.

La naloxone est considérée comme un antagoniste morphinique pur.

▸ **Doses** : Les doses décrites vont de 0,005 à 1 mg/kg par les voies IM,SC ou IV chez les chiens et chats (28,100) . Pour la voie IV, on emploie de 0,005 à 0,02 mg/kg chez le chien et le chat (27) pour une durée d'action de 45 à 70 minutes (45,68) et environ 0,04 mg/kg en IM : la durée passe alors à 2,5-3 heures. Elle annule les effets indésirables de l'oxymorphone chez le chien à la dose de 0,02 à 0,03 mg/kg par voie IV. Elle réverse la morphine à la dose de 1,1 mg/kg IV et le fentanyl à la dose de 0,04 mg/kg IV associée au dropéridol (24).

En raison de la courte durée d'action, il semble nécessaire de renouveler les injections. (24). En pratique, il est recommandé de réaliser une administration par titration pour renverser les effets indésirables des μ agonistes.

▸ **Effets indésirables** : aucun effet indésirable n'est très remarquable avec la Naloxone (24). Elle aurait des effets arythmogènes (6,19) . Par contre, la naloxone augmente la contraction du myocarde en provoquant un relargage de catécholamines (6). Il est important de noter qu'il faut la diluer avec du Na Cl pour réaliser des IV et les faire lentement (111).

II.5.4.2) La diprénorphine :

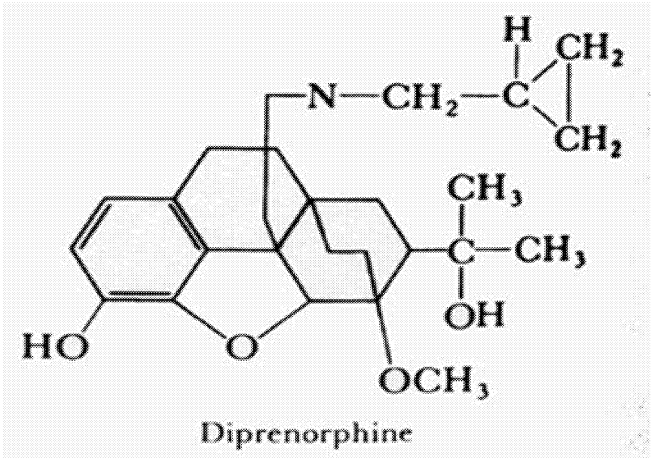

Figure XIV : structure chimique de la diprénorphine

La diprénorphine est l'antagoniste spécifique de l'étorphine.

Les données tant pharmacocinétiques que cliniques restent très parcellaires en médecine vétérinaire.

II.5.4.3) Les autres antagonistes :

•**le Butorphanol** :

Les morphiniques ayant des propriétés antagonistes ou agonistes partiels permettent de limiter les effets indésirables des agonistes tout en conservant une analgésie.

Le butorphanol peut être employé comme antagoniste des récepteurs μ tout en gardant l'analgésie due aux κ récepteurs(23). Dans cette indication, il est recommandé chez le chien et le chat une dose comprise entre O,OO1 et O,O4 mg/kg IM,IV,SC. On peut répéter les injections. Le butorphanol n'engendre pas de dépression respiratoire

•**La Nalorphine** : agoniste partiel, antagonise la plupart des effets indésirables des opioïdes (86).

•**Le Nalmefene (Revex)** a été développé pour sa longue durée d'action. Dans un essai clinique, il a renversé les effets de l'oxymorphone pendant plus de 4 heures (73). Il n'existe pas de données vétérinaires quant à son utilisation.

II.6) Législation concernant les opiacés :

II.6.1) Tableau de prescription et de délivrance des médicaments selon la législation.

LISTE	PRESCRIPTION PAR LE VETERINAIRE		DELIVRANCE PAR LE PHARMACIEN
	Support de la prescription	**Durée de la prescription**	**Quantité délivrée**
Stupéfiants(tableau B)	Carnets à souches ou ordonnances sécurisées.	Limitée à 7 jours *avec dérogation à 14 jours pour les médicaments à base de morphine par voie orale* Pas de chevauchement d'ordonnances entre 2 prescriptions sauf mention expresse.	Pour 7 jours maxi à compter de la date de prescription et seulement pour la durée restant à couvrir au moment de la présentation de l'ordonnance *avec dérogation à 14 jours pour les médicaments à base de sulfate de morphine par voie orale.*
Ex tableau B'	Carnets à souches ou ordonnance sécurisée	Limitée à 28 jours Pas de chevauchements d'ordonnances entre 2 prescriptions sauf mention expresse.	Par fraction de 28 jours maximum… Quantité totale délivrée pour la durée restant à courir au moment de la présentation de l'ordonnance.
Liste I (ex tableau A)	Simple ordonnance Prescription médicale Non renouvelable sauf mention expresse contraire .	Limitée à douze mois	Pour 3O jours maximum Sur présentation d'une ordonnance
Liste II(ex tableau C)	Simple ordonnance Prescription médicale Renouvelable sur présentation de l'ordonnance sauf mention expresse	Limitée à douze mois	Par fraction de 3O jours maxi Sur présentation d'une ordonnance datant de moins de trois mois

Tableau V : tableau de préscription et de délivrance des morphiniques.Queneau et Osterman. En italique les mesures de 92(JO). (40).1993.

II.6.2) Comment un docteur vétérinaire peut-il se procurer des morphiniques ?

Le cadre légal ainsi que les contraintes qui y sont associées sont à l'origine de la grande réticence des praticiens vétérinaires à l'utilisation et la prescription des morphiniques.

L'ordonnance qui permet de se procurer les morphiniques est une ordonnance spéciale dite « sécurisée », numérotée, imprimée à l'encre bleue éditée et distribuée par l'ordre ; agrée par l'AFNOR elle comporte les coordonnées complètes et le n° d'inscription à l'ordre du vétérinaire, le numéro d'identification du lot d'ordonnances et un double carré pré imprimé en bas pour le nombre de médicaments prescrits (108). Lors de prescription, l'ordonnance doit faire apparaître les coordonnées complètes du propriétaire ; l'identification complète de l'animal, les doses et quantités prescrites de stupéfiants. Le médicament doit toujours être prescrit sous sa forme utilisable directement. Dans le cas de prescription au propriétaire, le vétérinaire ne peut pas prescrire pour plus de 7 jours de morphiniques (sauf dérogations).

- *Approvisionnement :*

Le praticien vétérinaire désireux de s'approvisionner en morphiniques doit rédiger un bon de commande sur l'ordonnance spéciale et doit la présenter pour exécution au pharmacien dont le nom doit être signalé à l'ordre des vétérinaires. La mention « usage professionnel » devra être portée sur l'ordonnance. La provision obtenue doit se limiter à 1O unités de prise. Pour chaque unité utilisée, il faut rédiger une ordonnance bleue et la conserver. Le praticien peut également remettre une ordonnance au propriétaire de l'animal qui la présente au pharmacien (108). Dans ce cas, l'ordonnance devra signaler l'identification complète de l'animal et de son propriétaire et respecter la règle des 7 jours.

- *Réapprovisonnement :*

Pour reconstituer son stock, le docteur vétérinaire doit montrer les ordonnances rédigées pour les différentes unités au pharmacien afin de justifier les quantités commandées. Il devra définir avec le pharmacien les modalités de justification (56). Les documents justificatifs devront être conservés au moins 3 ans (101).

Si le vétérinaire constitue un stock pour administrer lui même les stupéfiants, il doit utiliser un bon de commande de stupéfiants à deux feuillets d'un carnet à souche édité par

l'ordre national des pharmaciens, tenir un registre des stupéfiants avec duplicata et tenir un système d'enregistrement des ordonnances exécutées. Il indiquera la date, l'identification du produit ainsi que de l'animal et la quantité prélevée (101).

- Détention

Le vétérinaire peut détenir des stupéfiants à condition qu'ils soient placés dans une armoire fermée à clef ou un local fermé, muni d'une alerte ou d'un système de sécurité renforcé. (46 recopié de PINAULT E.N.V.N,56).Art 1 de l'arrêté du 22/02/90 (101,108).

- *Le cas de la France pour la disponibilité des stupéfiants :*

Le butorphanol serait en passe d'avoir une AMM en France (56). Depuis que l'INNOVAR-VET (dropéridol+fentanyl) et le R-1406 VET (phénopéridine) ont été retiré du marché français, il n'existe plus de morphiniques sur le marché vétérinaire français. Le vétérinaire peut cependant se fournir chez le pharmacien et s'en servir pour les soins qu'il procure à condition qu'il ne distribue pas ses produits au public. La morphine ou le fentanyl (timbre cutané) s'avèrent d'approvisionnement relativement simple et demeurent les deux principaux morphiniques utilisés en post opératoire.

- Pour résumer les conditions à remplir pour se procurer des stupéfiants en médecine vétérinaire :

1) Il faut être inscrit au conseil national supérieur des vétérinaires. (art R 5171 du code de la Santé publique).
2) Il faut s'approvisionner en ordonnances sécurisées auprès d'un fournisseur agrée par l'association française de normalisation (décret n°99-249 du 31/03 /99 et arrêté du 31/03/99)
3) Il faut réaliser une auto-prescription pour une ou plusieurs spécialités sur ordonnance sécurisée auprès du pharmacien d'officine le plus proche de son lieu d'exercice en remplissant une ordonnance pour chaque produit (art 4 de l'arrêté du 22/02 /90).

Les principaux morphiniques utilisés ou utilisables en médecine vétérinaire française.

Dénomination commune	Accessibilité Aux vétérinaires	spécialité
morphine	Forme orale et injectable	humaine
hydromorphone	Forme orale	humaine
alfentanyl	Non	humaine
sulfentanyl	Non	humaine
phénopéridine	Non	Vétérinaire (non disponible)
fentanyl (patch)	Forme transdermique	humaine
buprenorphine	Non	humaine
butorphanol	Non	veterinaire
pethidine	Non	humaine
pentazocine	Non	humaine
codéine	Forme orale	humaine
dihydrocodéine	Forme orale	humaine
dextropropoxyphène	Forme orale	humaine
tramadol	Forme orale	humaine
naloxone	Non	humaine

Tableau VI : Spécialités morphiniques utilisables en médecine vétérinaire et celles employées en France (molécules soulignées) (67).

En France, les formes injectables de morphiniques sont pour l'essentiel reservées à l'usage hospitalier et restent non disponibles pour les vétérinaires. Si l'on compare la situation française à celle des autres pays européens, force est de constater que les vétérinaires français ne disposent que de peu d'armes thérapeutiques contre la douleur animale.

Ainsi, si en Grande-Bretagne par exemple le butorphanol, la burpénorphine, l'étorphine, la phénopéridine, le fentanyl, le sulfentanil, l'alfentanil, la méthadone, la morphine et les autres sont disponibles notamment dans leurs formes injectables, en France, seul le chlorhydrate de morphine est utilisable en médecine vétérinaire.

Au sein de l'école nationale vétérinaire de Toulouse, les morphiniques utilisés principalement sont le chlorhydrate de morphine, le fentanyl timbre, le tramadol, le sulfate de morphine et l'hydromorphone.

Prix les plus courants pour les morphiniques employés :

La morphine : La morphine Lavoisier est vendue par 50 mg dans des ampoules de 5 ml et conditionnée en boîte de 10 ampoules. Le prix de la boîte est de 17,94 euros. Le coût de l'analgésie avec la morphine pour une dose de 0,1 mg par kilo est de 0,0036 euro par kilo de chien ce qui est très peu onéreux.

La morphine sulfate : c'est le Moscontin par exemple. Il se présente sous forme de comprimés à 10 mg par comprimé en boîte de 14 comprimés. Le prix de la boîte est de 4 euros et 79 centimes. On le trouve également en comprimés de 30, 60, 100 et 200 mg. Le prix de revient de l'analgésie par kilo de chien est de 2 euros environ si on emploie une dose moyenne de Moscontin.

La mépéridine ou péthidine (Dolosal *) : Elle se présente sous forme injectable contenant 100 mg dans 2ml et en conditionnement de 5 ampoules. Le prix de la boîte est de 4,19 euros. Le prix de revient de l'analgésie pour un kilo de chien est de O,42 euro.

Le fentanyl n'est disponible que sous forme de patchs transdermiques (Durogésic*).

Les patchs de 25 µg/heure coutent 42,87 euros. Les patchs de 50 µg/heure coutent 70,90 euros. Le prix de revient de l'analgésie au fentanyl est de 5 euros environ par kilo de de chien. C'est relativement onéreux mais la durée de l'analgésie est alors de 48 à 72 heures.

Le dextropropoxyphène est un morphinique faible employé seul (Antalvic *) ou associé au paracétamol (Di-Antalvic ND)(89). Le topalgic 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg se présente par 30 gélules. La boîte de topalgic 50 coûte 8 euros et 67 centimes.

Le tramadol : Il peut être vendu sous forme effervescente ce qui n'est pas utilisable en médecine vétérinaire. Le tramadol 50 mg, vendu par 30 comprimés coute 6 euros et 89 centimes.

Dans le cas des antagonistes purs :

La naloxone : Elle est vendue par boîte de 10 ampoules de 1 ml contenant 0,4 mg/ml de solution injectable au prix de 58,74 euros. Elle est onéreuse et n'est employée que pour les cas d'urgence.

Les morphiniques sont pour l'essentiel sous la condition de réserve hospitalière. Des réflexions récentes au niveau légal sont engagées pour assouplir la législation sur la réserve hospitalière des morphiniques et certains autres médicaments n'ayant pas d'équivalent en médecine vétérinaire. Cette levée même partielle de cette restriction devrait permettre au praticien vétérinaire de parfaire la prise en charge de la douleur animale notamment en période post opératoire (Dictionnaire VIDAL 2003).